

K18399

EX LIBRIS



WELLCOME BUREAU OF SCIENTIFIC RESEARCH

LONDON



22900319733

Med
K18399

THE PROPERTY OF
THE WELLCOME BUREAU
OF SCIENTIFIC RESEARCH.

UMBERTO GABBI

THE PROPERTY OF
THE WELLCOME BUREAU
OF SCIENTIFIC RESEARCH.

TRATTATO ELEMENTARE ❖

❖ ❖ di PATOLOGIA ESOTICA

(con fotoincisioni e tavole colorate)

ad uso di Medici e Studenti



ROMA - 1915 ③ ③ ③

TIPOGRAFIA NAZIONALE

DI GIOV. BERTERO E C.

95450
14 782 982

UMBERTO GARDI

TRATTATO ELEMENTARE
DI PATOLOGIA ESOTICA

25011

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	weIMOmec
Call	
No.	22

A

GUIDO BACCELLI

PREFAZIONE

del Prof. GUIDO BACCELLI

Accolsi con animo lieto il pensiero di integrare la Clinica Medica di Roma collo studio delle malattie esotiche. A questo fine mi volsi all'amico e discepolo Prof. Gabbi non soltanto iniziato, ma progredito nello studio di codesto argomento perchè volesse impartire ai miei allievi le molte, belle ed utili cognizioni che egli aveva acquistato nello studio indefesso della materia.

Tempo verrà in cui molto di più potrà dirsi. Oggi siamo alquanto al di là dei Prolegomeni all'arduo argomento delle infezioni umane. Chi crede che basti l'aver segnalato sotto le lenti del migliore ingrandimento i microgermi di codeste infermità e ritenere perciò raggiunto il grado scientifico sull'argomento colla scoperta dell'elemento etiogenico, crede male. La cognitio causarum che innalza al valore di una scienza una sindrome morbosa non consiste soltanto nella determinazione, spesso ardua, del microgerme infettivo, ma esige la conoscenza di tutto il processo onde l'elemento infettivo lottando contro le naturali difese possa sopraffarle o rimanerne trionfato. Hoc opus hic labor.

Lo studio analitico si sta ora compiendo, ma il sintetico è ben lungi ancora. Che se la speranza di raggiungerlo arride a qualcuno, questa speranza confortatrice appartiene oggi ai più noti studiosi tra i quali va segnalato il mio amico Prof. Gabbi. Ho detto.

GUIDO BACCELLI.

AL LETTORE

La spinta a scrivere un Trattato elementare di Patologia esotica mi venne da molteplici considerazioni. Una prima questa: che essa compie tali e così rapidi progressi da fare apparire incompleta oggi quella nozione scientifica che ieri era data come completa, e rivelare certa quella che tale ancora non appariva. Una seconda non poco importante quest'altra: di dare una descrizione delle malattie meno sommaria di quel che non si sia fatto in taluni Manualetti nei quali la necessità di stringere in breve un contenuto scientifico ogni dì più vasto, ha condotto, ineluttabilmente, ad amputazioni più o meno gravi del dottrinale scientifico. Una terza, infine, quella di mettere in ispeciale rilievo le forme morbose di provenienza tropicale, che coll'ausilio di insigni colleghi delle Università siciliane e di diligenti allievi ho dimostrato presenti nella punta meridionale d'Italia e della sua isola maggiore, perchè siano rese note a studenti ed a medici non solo di quelle regioni, ma di tutta l'Italia. La ragione è ovvia. Vi sono studenti di Medicina delle Calabrie e di Sicilia che vanno a finire i loro studi nelle Università dell'Italia media e settentrionale dove queste forme tropicali non sono presenti e quindi non illustrate, e quando essi ritornano nei loro paesi si rende evidente la lacuna nella loro istruzione: essi devono riconoscere malattie sulle quali mai fu richiamata la loro attenzione. La necessità poi di illustrarle con qualche ampiezza risulta ancor più evidente ove si consideri che vi sono medici di porto, provinciali e militari, laureati nelle Università dell'Italia media e settentrionale che quando vengono destinati nell'Italia inferiore e nelle isole si trovano di fronte a malattie delle quali mai videro casi clinici, mai ebbero illustrazione dottrinale.

Oggi poi che nuovi dominî africani si sono aggiunti alla madre patria e che la emigrazione verso le regioni tropicali e paratropicali d'America si è fatta più intensa, la necessità di studiare le malattie esotiche ha una duplice importanza: quella non solo di riconoscerle là dove si trovano, ma anche di saperle svelare nei nostri emigranti che tornano dalle regioni in discorso, o nei coloni che torneranno dai nostri dominî africani.

Nocht nel proemio ad una « Introduzione allo studio delle malattie tropicali » riporta il pensiero di Manson, il fondatore della Patologia esotica, che « sia cioè una grave colpevolezza il mandare nelle regioni tropicali

dei Medici completamente digiuni di nozioni di patologia e d'igiene speciali a quelle regioni». Le scuole di malattie tropicali che vennero fondate in Inghilterra, Germania, Francia, Portogallo e Belgio fiorirono rapidamente per il grande concorso di medici civili e militari, ma di militari soprattutto, perchè furono essi i primi a penetrare nelle regioni di conquista. Manson, Laveran, Ross, Leishman, Bruce, Yersin furono o sono medici militari ed è ad essi cui si devono scoperte immortali sia nel campo delle forme morbose, che in quello delle loro cause generatrici.

Anche da noi, dopo un'assidua opera di propaganda, pure ad opera di valorosi medici della R. Marina e di chi scrive, si è fondata una Cattedra di Clinica delle malattie tropicali, di recente affidata ad uno dei più insigni tropicalisti del nostro tempo, Aldo Castellani; cattedra che dovrà essere focolaio di educazione scientifica e pratica dei medici che andranno nelle nostre Colonie africane o che saranno adibiti ai servizi di emigrazione, e che colmerà una grave lacuna nel campo dell'educazione medica professionale.

Questo libro non mira a dare il quadro completo dello stato presente della Patologia esotica, ma principalmente a descrivere in maniera elementare le malattie più gravi che s'incontrano da noi, nelle nostre colonie africane e nelle terre dove migrano i nostri lavoratori, soffermandosi più sulla sindrome che sull'etiologia e sull'anatomia patologica. Ho cercato di renderne più efficace la illustrazione con figure e tavole in fotografia ed a colori, e, per comodità del lettore, ho anche stimato opportuno di aggiungere la bibliografia recente.

Nella trattazione dei singoli argomenti ho evitato il più possibile la critica. Posto tra il fascino di una teoria e l'impero dei fatti, non ho esitato un secondo per quest'ultimo. Ho fede di avere esaurito il compito col più sacro rispetto alla verità scientifica.

Roma, maggio 1915.

INTRODUZIONE

Nei manuali di Medicina interna la classificazione delle malattie vien fatta secondo il duplice criterio della sede e delle cause. Si comincia con la descrizione di quelle infettive, la quale assorbe i primi capitoli del libro, e la si fa seguire da quella delle malattie dei vari apparati organici. In tal modo nel capitolo delle infezioni vengono inclusi il tifo adominale, il colera e la peste e si escludono ad esempio la meningite cerebro-spinale e la polmonite che, come le precedenti infezioni, hanno pure sede in organi determinati. Potrei moltiplicare gli esempi. Così facendo non ne viene danno all'istruzione di chi legge, nè nocimento all'euritmia del libro, ma discordanza apparente nel modo di disporre la nozione scientifica.

Nel trattato elementare che presento al lettore ho classificate le malattie esotiche principalmente secondo il criterio etiologico, sia perchè si tratta per la maggior parte di forme di natura infettiva e parassitaria, sia perchè in qualcuna di esse, la lebra ad esempio, non è sempre lo stesso, il sistema o l'organo colpito.

In questa classificazione il lettore troverà poi talune specie morbose sistemate secondo un criterio etiologico che rappresenta un'ipotesi ardita frenata da un punto interrogativo: alludo alla verruca peruviana ed alla pellagra. Come pure troverà che in appendice a malattie che hanno una sicura etiologia, ne ho messe talune che ne sono o la preparazione, o la conseguenza o sequela, o clinicamente molto affini: alludo all'ascesso epatico, al bubbone climatico, alla febbre con vomito e ad altre.

Ecco intanto la classificazione.

I°

Malattie infettive.

(Febbri da infezione).

Etiologicamente non classificate	{	Febbre interm. alta non malarica (Castellani)
		» interm. bassa non malarica (Castellani)
		» iperpiretica (Castellani)
		» continua doppia (Manson)
		» maculosa delle Montagne rocciose
		» fluviale del Giappone
		» a bottoni del Nord africano
		» dei sette giorni
		» dei sei giorni

Da virus filtrabile	{	Febbre dengue. » dei tre giorni. » gialla. Appendice: Vomiting sickness.															
Da bacteri o da virus filtrabile?	{	Tifo esantematico.															
Da cocco-bacilli (Bacteriacee)	{	Febbre di Malta o del Mediterraneo.															
Da vibrio-bacilli (Spirillacee)	{	Colèra.															
Da bacilli immobili (Atrichi: Messea)	{	Peste. Appendice: Bubbone climatico. Lebra. Dissenteria.															
Da protozoi	{	<table> <tr> <td>aflagellati</td><td>{</td><td>Amebe, Dissenteria amebica. Appendice: I. Pegato tropicale. Id. II. Ascesso epatico.</td></tr> <tr> <td></td><td>{</td><td>Emameba: Malaria tropicale. Appendice: I. Malaria perniciosa. Id. II. Febbre emoglobinur.^a</td></tr> <tr> <td></td><td>{</td><td>Leishmania { Leishmaniosi interna Leishmaniosi esterna.</td></tr> <tr> <td>flagellati</td><td>{</td><td>Tripanosoma { Malattia del sonno (Tripan. africana) Malattia di Chagaz (Trip. americana)</td></tr> <tr> <td></td><td>{</td><td>Spirocheti { Framboesia o pian Granuloma ulcerato delle pudende.</td></tr> </table>	aflagellati	{	Amebe, Dissenteria amebica. Appendice: I. Pegato tropicale. Id. II. Ascesso epatico.		{	Emameba: Malaria tropicale. Appendice: I. Malaria perniciosa. Id. II. Febbre emoglobinur. ^a		{	Leishmania { Leishmaniosi interna Leishmaniosi esterna.	flagellati	{	Tripanosoma { Malattia del sonno (Tripan. africana) Malattia di Chagaz (Trip. americana)		{	Spirocheti { Framboesia o pian Granuloma ulcerato delle pudende.
aflagellati	{	Amebe, Dissenteria amebica. Appendice: I. Pegato tropicale. Id. II. Ascesso epatico.															
	{	Emameba: Malaria tropicale. Appendice: I. Malaria perniciosa. Id. II. Febbre emoglobinur. ^a															
	{	Leishmania { Leishmaniosi interna Leishmaniosi esterna.															
flagellati	{	Tripanosoma { Malattia del sonno (Tripan. africana) Malattia di Chagaz (Trip. americana)															
	{	Spirocheti { Framboesia o pian Granuloma ulcerato delle pudende.															
Da Protozoi e bacteri	{ Spirocheti e bacilli	{ Ulcus tropicum.															
Da Clamidozoi (?)	Verruga peruviana.															
Da Ifomiceti	{ Infez. esterna » interna (?)	{ Tigne. Pinta. Sprue od afta tropicale.															
Da Blastomiceti	Blastomicosi.															
Da Streptobacilli (funghi?) (o da avitaminosi?)	{	{ Pellagra.															

II°

Malattie parassitarie.

Elminti	{ Anchilostomiasi. Filariosi. Bilharziosi o schistosomiasi.		
Insetti	Pidocchi	Pediculosi.
	Sarcoptidi	Scabbia.
	Acari	della canna .	{ Dermatite da canna.
		delle fave secche	{ Dermatite da fave secche.
	Mosche	Miasi.

III°

Malattie tropicali.

Da avitaminosi	Beriberi.
Da veleni vegetali (?)	Favismo.
Da veleni animali	Ofidismo.
Da agenti fisici	calore	Colpo di sole - Colpo di calore.
	Disturbi cutanei	{ sudamina miliare lichen
		{ anemia tropicale
	clima	{ Disturbi nella sanguificazione Disturbi nel sistema nervoso
		{ neurastenia psicosi.

Ed ora poche dilucidazioni. Non solo, come ammonisce un vecchio aforisma, è pericolosa la definizione delle malattie, ma lo è pure, e non poco, anche la loro classificazione. Il pericolo nasce dal non sapere sempre esattamente proporzionare l'importanza dei criteri: etiologico, anatomico-patologico e clinico che debbono servire di guida nello stabilirla. Io mi auguro di averlo, almeno in parte, evitato presentando una classificazione che ha base principalmente nella causa dimostrata o ritenuta grandemente probabile. Negli aggruppamenti che ne sono venuti mi sembra risaltino affinità di sindrome, di decorso, di durata e di comparsa che fermano l'attenzione. In quello, ad esempio, delle malattie non ancora etiologicamente identificate, il lettore vedrà che nella sindrome delle ultime cinque è costante la comparsa o di macchie emorragiche, o di rash esantematici; in quelle da virus filtrabile sono comuni caratteristiche il decorso epidemico, il comparire nella calda stagione, il diffondersi lungo le coste

marine, sui grandi fiumi, il non comparire a determinate altitudini. Anche non riguardando che come mera coincidenza il fatto che il veicolo delle forme del primo gruppo sono zecche e del secondo zanzare, non è ozioso elevare la ipotesi che alla affinità sintomatica, grosso modo considerata, si accompagni quella etiologica. Nè mi sembra irragionevole il presumere affinità d'azione di virus in germi che hanno identità morfologica e grandi somiglianze nelle attività biologiche e nell'azione patogena sugli animali. I bacilli tifici e paratifici, ad esempio, possono determinare quadri clinici identici: non è lecito inferire una quasi identità d'azione patogena dei loro virus? Che cosa sono le agglutinazioni di gruppo, se non la dimostrazione che questi virus sono molto affini? Del resto qualche criterio analogico preso a prestito da una disciplina che con la Patologia contrae sempre più intimi rapporti, potrebbe confortare così fatte supposizioni: la Farmacologia insegna esistere una vera e propria omologia tra natura e costituzione chimica ed azione di sostanze sopra gli organismi, al segno che farmacologo e chimico sono ormai in grado di aiutarsi reciprocamente nella ricerca scientifica e nella applicazione pratica di questa e la Terapia. Ora io penso che questo debba essere tenuto presente per risalire dagli effetti alle cause: in altri termini, a me sembra che il fatto che una malattia ad etiologia nota avente un quadro clinico molto affine a quello di un'altra ad etiologia ignota, additi la via per la ricerca della causa in quest'ultima.

Il fatto che i protozoi producono virus più pirogeni che flogogeni di fronte agli schizomiceti; che nella maggior parte di essi le localizzazioni all'apparecchio circolatorio e renale sono rare assai, per non dire assenti; che essi determinano il più spesso leucopenia, anzichè iperleucocitosi, lascia travedere particolari attitudini morbigene delle varie classi di germi già da Baccelli additate nei suoi scritti, le quali possono, ripeto, esserci di guida nella ricerca delle cause di talune malattie tutt'ora nascoste.

La magnifica luce che la Batteriologia e la Protozoologia hanno proiettato sulle cagioni dei morbi e sul loro meccanismo patogenetico ha chiarito molti punti oscuri dei quadri clinici. E questo specialmente nel dominio delle malattie tropicali per le quali al *De sedibus et causis morborum* dell'immortale Morgagni si potrebbe, forse, sostituire il *De causis et sedibus morborum*.

Questo mi sembra risulti dal quadro che ho tracciato e nel quale, solo a scopo clinico, non ho sempre disposto l'elemento etiogenico: batterico e protozoico, secondo la classificazione naturale, che del resto è ancora in equilibrio instabile. L'affinità in talune sindromi date da batteri e protozoi isolatamente come nella dissenteria, la sindrome risultante dalla loro simbiosi come nell'ulcera tropicale, mi ha determinato ad una deviazione nella quale mentre nulla perde il dottrinale etiologico, acquista luce il dottrinale clinico.

INDICE

PREFAZIONE DEL PROF. BACCELLI	Pag.	V
AL LETTORE.	»	VII
INTRODUZIONE.	»	IX
<i>Febbri da infezione:</i>		
Generalità	»	I
<i>Infezioni. Parte speciale:</i>		
a) con manifestazioni cutanee emorragiche:		
Febbre a bottoni del Nord-Africano	»	2
Febbre maculosa delle Montagne Rocciose	»	5
Febbre fluviale del Giappone.	»	8
b) a decorso ciclico e con rash cutanei:		
Febbre dei sette giorni.	»	10
Febbre dei sei giorni	»	12
<i>Febbri da virus filtrabile ed a decorso epidemico:</i>		
Febbre dengue	»	13
Febbre dei tre giorni	»	21
Febbre gialla	»	27
Appendice: Febbre con vomito nero	»	44
<i>Da bacteri o da virus filtrabile?:</i>		
Tifo esantematico	»	46
<i>Da cocco bacilli:</i>		
Febbre di Malta o del Mediterraneo	»	54
<i>Da vibrio-bacilli:</i>		
Colèra.	»	72
<i>Da bacilli immobili (atrichi):</i>		
Peste	»	104
Appendice: Bubbone climatico.	»	119
Lebra	»	124

Dissenteria e stati dissenterici :

Dissenteria bacillare.	Pag. 142
--------------------------------	----------

Infezioni da protozoi aflagellati :

Dissenteria amebica	» 152
Appendice I. Fegato tropicale	» 157
Appendice II. Ascesso epatico	» 158

Infezioni da protozoi flagellati :

Malaria tropicale	» 164
Appendice I. Malaria perniciosa	» 168
Appendice II. Febbre emoglobinurica	» 172

Leishmaniosi :

Leishmaniosi interna o kala-azar.	» 182
Leishmaniosi esterna: cutanea	» 199
» » delle mucose	» 206

Tripanosomiasi :

Trip. africana. Malattia del sonno	» 209
» americana. Malattia di Chagaz	» 219

Spirochetosi :

Febbre ricorrente	» 224
Framboesia tropica (Pian)	» 236
Granuloma ulcerato delle pudende	» 245

Spirocheti e bacilli :

Ulcus tropicum	» 249
--------------------------	-------

Da Clamidozoi ? :

Verruga peruviana.	» 253
----------------------------	-------

Da ifomiceti :

Dermatomicosi	» 260
Pinta.	» 263
Sprue (?)	» 264

Da blastomiceti :

Blastomicosi.	» 270
-----------------------	-------

Da strepto-bacilli (funghi) ? :

Pellagra.	» 271
-------------------	-------

Da elminti :

Anchilostomiasi	» 283
Filariosi.	» 296
Bilharziosi.	» 310

Insetti :

Pediculosi	» 319
Sarcoptidi-Scabbia	» 320
Dermatite da canna	» 320
Dermalite da acaro del grano e delle fave secche	» 322

Mosche :

Miiasi cutanea e delle mucose	» 322
---	-------

Malattie da:

Avitaminosi: Beriberi	Pag.	325
Veleni vegetali: Favismo.	»	337
Veleni animali: Ofidismo	»	337
Agenti fisici: Colpo di sole.	»	340
» » » di calore.	»	344

Azione del clima sul:

Sistema cutaneo.	»	344
Sangue	»	345
Sistema nervoso.	»	345
Letteratura	»	345

I.

FEBBRI DA INFEZIONE

GENERALITÀ.

Nelle regioni tropicali e paratropicali di Asia, Africa, America vennero segnalate da Manson, Castellani, Thorpe e Rousseau e da altri, delle infezioni febbrili non ancora etiologicamente definite, e taluna non ancora clinicamente appieno illustrata.

Sarebbero le seguenti:

- 1°. Febbre *alta intermittente* non malarica; febbre *bassa intermittente* non malarica (Castellani).
- 2°. Febbre iperpiretica (Castellani).
- 3°. Febbre continua doppia (Manson).
- 4°. Febbre a bottoni del Nord Africano (Conor).
- 5°. Febbre delle Montagne Rocciose.
- 6°. Febbre fluviale del Giappone.
- 7°. Febbre dei sette giorni.
- 8°. Febbre dei sei giorni.
- 9°. Febbre dei cinque giorni (Van der Scheers' Fever).

Venne pure segnalato un altro gruppo di febbri che furono dette *climatiche* dai Francesi, e che sarebbero essenzialmente d'origine infettiva. Secondo il Grall « il clima non interviene che come fattore temporaneo per determinare una inferiorità di resistenza tale che il microbismo, sempre attivo nella regione, acquista una virulenza che lo rende patogeno per tutte le persone non abituate e nuove al clima, e quindi non immunizzate ».

Dal punto di vista clinico esse si presentano come piressie di varia gravità e durata. Vanno segnalate fra le principali:

- 1°. La febbre delle Antille.
- 2°. La febbre dei porti dell'India.
- 3°. La febbre del Mar Rosso.
- 4°. La febbre di Massaua.
- 5°. La febbre pseudo-dengue della Cochinchina.

Però in seguito agli studi recenti compiuti, è molto probabile per non dire quasi certo, che esse corrispondano alla febbre dei sette giorni, o alla febbre dei sei giorni e forse a quella dei tre giorni. Questo deduciamo sia dal modo di decorrere della temperatura per altezza e durata (7-6-3 giorni), che per il nucleo dei sintomi principali: cefalea, dolori generalizzati e locali (artralgie) senso profondo di spossatezza, da parte del sistema nervoso: anoressia, viva sete, tendenza al vomito e disordine delle funzioni intestinali, da parte dell'app. digerente: comparsa sul tronco di eritemi, di solito, fugaci dal lato del sistema cutaneo. Nella febbre dei sette giorni e dei sei giorni questi rash furono pure osservati e descritti. Riteniamo quindi che, oggi, queste febbri climatiche non si possano accettare come entità morbose speciali, e che, conforme all'opinione espressa da eminenti tropicalisti, convenga includerle nel quadro delle febbri che abbiamo sopra indicato fino a che non sia rivelata la loro etiologia.

Oltre a queste, Husband e Hodge hanno richiamato l'attenzione intorno ad una particolare infezione febbrile che fu da loro osservata nelle frontiere N.O. dell'India e che differiva nella sindrome da quelle comunemente note in quelle regioni. Taylor, Bradley e Smith, Fox nell'India, e Gabbi a Tripoli hanno pure osservato delle infezioni nelle quali l'indagine batteriologica fu negativa rispetto alla presenza di bacilli tifici, paratifici, melitense, paramelitense, coli. Sono febbri di origine oscura che vennero pure trovate nel Sudan Egiziano da Balfour, Archibald ed altri, e che riproducono il quadro clinico di una paratifoide. Furono dagli Inglesi denominate « unclassified ».

BIBLIOGRAFIA.

(Febbri non classificate).

Crombie. *Unclassified fevers of hot climates.* Journ. of Trop. Med. & Hyg., 1908. — **Thorpe.** *Unclassified fevers.* Journ. of Trop. Med. and Hyg., 1903, p. 25. — **J. Husband & H. Hodge.** *A peculiar fever met with on the northwest frontier India.* Ind. Med. Gaz., 1912, Vol. 47, N. 8, p. 317. — **D. Taylor.** *The relationship between « pyrexia of uncertain origin » and enteric fever.* Ind. Med. Gaz., 1912, Vol. 47, N. 10. — **Bradley & Smith.** *A curious case of fever in Calcutta.* Journ. Roy. Army and Med. Corps., 1912, Vol. 19, N. 2. — **A. Fox.** *Some obscure forms of fever in North China.* Journ. Roy. Army and Med. Corps., Vol. 19, N. 2, p. 209. — **A. Balfour.** *Fevers in the Sudan. Fourth Report of the Wellcome tropical research Laboratories.* Vol. a. Medical, 1911. — **Archibald.** *Four cases of pyrexia due to infection with a bacillus of the b. cloacae type.* Ibidem., p. 231. — **U. Gabbi.** *Febbri non classificate a Tripoli (Malaria e malattie dei paesi caldi. 1913).* — **Gouzien.** *Fièvre indéterminée observée etc.* Ann. d'Hygiène et de méd. colon., 1914, Vol. 17, N. 1. — **W. Wuk.** *Morbilloid.* Arch. f. Schiff's und Tropenhyg., 1914, Vol. 18, N. 10.

PARTE SPECIALE

CAPITOLO I.

A) Infezioni a manifestazioni cutanee emorragiche.

Nella descrizione di queste infezioni febbrili noi ci limiteremo a quelle che sono state clinicamente definite, che furono constatate da più osservatori e che hanno una notevole frequenza in una od in più regioni. Questo premesso passeremo a descrivere le seguenti:

1°. La febbre, a bottoni, o maculosa, del Nord Africano.

2°. La febbre maculosa delle Montagne Rocciose.

3°. La febbre fluviale del Giappone.

Queste tre infezioni hanno in comune la caratteristica clinica di presentare delle manifestazioni emorragiche sulla cute con particolarità di forma e di sede fino ad un certo punto speciali ad ognuna di esse.

4°. La febbre dei sette giorni.

5°. La febbre dei sei giorni.

Queste due hanno in comune alcuni sintomi così che appaiono molto affini: sono quelli del sistema nervoso e della cute. (Vedi più avanti).

I. — Febbre a bottoni, o maculosa, del Nord Africano.

Definizione. — È una malattia acuta febbrile caratterizzata dalla comparsa di un'eruzione a forma di macchie sul tronco e sugli arti (compresa la palma delle mani e la pianta dei piedi), che persistono qualche tempo dopo la caduta della febbre, e dalla presenza di fenomeni nervosi alle volte gravi.

Distribuzione geografica. — Osservata e descritta da Conor, Bruch e Hayat in Tunisia, è stata osservata da Gabbi in Tripolitania. Di recente Balfour ne avrebbe incontrati esempi a Karthoum e Mac Naught nel Sud Africa.

Etiologia. — Le indagini batteriologiche e protozoiche sul sangue hanno dato risultato negativo. Anche l'inoculazione del sangue dei colpiti nelle scimmie è riuscita negativa. La infezione solo di recente è stata scoperta e non sembra molto frequente, anzi rara, perciò la etiologia non potè avere ancora conveniente sviluppo.

Sindrome. — Sembra preceduta da un periodo breve di malessere, stanchezza, ed è caratterizzata:

1° da *febbre* che rapidamente diviene alta, iniziatesi con brividi di freddo ed accompagnantesi a cefalea intensa (talora con delirio grave), a dolori muscolari e periarticolari alle volte vivissimi ed a senso di spezzatura delle membra;

2° da una *eruzione* che appare al 2°-3° giorno di malattia e costituita da macchie rosse della grandezza di una lenticchia, a contorni non sempre regolari e che non si scolorano alla pressione che nel primo momento della loro evoluzione. Esse danno l'impressione di essere rilevate, ma ciò non viene confermato al palpamento. Riposano sopra una base indurita. Non sono dolorose, nè pruriginose. Si osservano sul tronco e sugli arti e in questi anche nella palma delle mani e sulla pianta dei piedi. Scomparsa la febbre le macchie si scolorano, ma residua per qualche tempo una lieve colorazione scura. Alle volte compare un'esantema nella bocca;

3° da fenomeni di profondo abbattimento ed in qualche caso da vero stato di stupore;

4° da anoressia, viva sete, lingua impaniata e disturbi intestinali.

L'esame del sangue non ha messo in rilievo fatti di speciale importanza e le indagini batteriologiche riuscirono sino a qui negative.

Non fu rilevato tumore splenico, nè albuminuria, ma non si deve dimenticare che siamo agli esordi dello studio della forma morbosa.

Diagnosi differenziale. — La malattia può equivocarsi:

a) coll'*eritema acuto polimorfo maculo-papuloso*. Però è da osservare che questo risiede prevalentemente agli arti e specialmente alla faccia dorsale delle mani, dei cubiti e dei ginocchi ed è pruriginoso. Spessissimo le articolazioni sono tumefatte e l'eritema è polimorfo (papule, macchie, noduli);

b) colla *febbre maculosa delle Montagne Rocciose* che presenta pure febbre e dolori muscolari ed articolari. Però in questa malattia l'eruzione è prima a forma di roseola, poi papulosa e quindi emorragica. Le macchie si trovano anche *sul cuoio capelluto*.

Prognosi: favorevole.

Terapia: sintomatica. I dolori articolari e muscolari sono alle volte tormentosissimi epperò si deve ricorrere all'aspirina od al salicilato di soda. I fenomeni cerebrali (cefalea, delirio) vanno combattuti con applicazioni di ghiaccio al capo, coi bromici e con valeriana.

Dieta liquida: latte e brodi.

(La malattia deve richiamare l'attenzione dei nostri medici in Libia, perchè è probabile che essa vi faccia ogni anno fugaci comparse: io ne vidi due esempi assai interessanti).

BIBLIOGRAFIA.

Conor e Bruch. *Une fièvre éruptive observée en Tunisie.* Soc. de Path. exotique, 14 dic., 1911. Arch. Inst. Past. de Tunis, 1911, fasc. II. — **Conor e Hayat.** *Nouveaux faits concernant la fièvre boutonneuse de Tunis.* Ibidem. — **Hayat e Morpurgo.** Soc. des Sciences Méd. de Tunis. Séance du 18 janvier 1912. — **U. Gabbi.** *La fièvre boutonneuse à Tripoli.* Malaria e malattie dei paesi caldi. Anno IV, fasc. 2º, 1913. — **Conor A.** *Sur quelques observations de fièvre boutonneuse.* Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1913, N. 1-2, pag. 116-117.

II. — Febbre maculosa delle Montagne Rocciose.

(Febbre nera — Malattia bleu — Febbre delle zecche).

Definizione. — La febbre maculosa delle Montagne Rocciose è malattia acuta infettiva, febbrile, caratterizzata dalla comparsa di porpora o di petecchie sulla cute.

Storia e diffusione geografica. — Il primo esempio fu osservato nel 1873 a Bitter Root Walley (America). In seguito ne osservarono esempi pure in America M. Wood (1898) e Maxy (1899): quest'ultimo ha dato una bellissima descrizione clinica della malattia. Gwim e Mac Cullogh (1902), Wilson e Chowning (pure nel 1902) affermano di aver trovato nel sangue dei colpiti una Babesia, che verrebbe trasmessa da uomo a uomo, a mezzo di una zecca. Questa affermazione, confermata da Anderson nel 1903, venne contraddetta da Styles e Ashburn. King nel 1906 fornì le prove della trasmissione della malattia colle zecche, e successivamente vennero le conferme di Mc. Calla e Brereton. Ricketts riuscì a trasmettere la malattia dall'uomo alla scimmia ed alla cavia colla zecca *Dermatocentor Andersoni*.

Climatologia. — La malattia si osserva nei distretti di Montana, Idaho, Degon e Nevada. Compare nella primavera, specie nel mese di maggio.

Etiologia. — Si ritenne da Wilson, Chowning, Anderson che il parassita specifico fosse una *Babesia*. Ma studi più recenti e più numerosi condussero a ritenere più probabile l'esistenza di un virus ultramicroscopico (Ashburn, Ricketts e Stiles). Secondo le indagini di Mc. Clintic e di Fricks lo scojattolo sarebbe il depositario del germe.

L'infezione è trasmissibile colla inoculazione del sangue dall'uomo all'animale (scimmia e cavia) nel quale si sviluppa una sindrome febbrile simile a quella umana. Il virus trasmesso non passa attraverso il filtro di Berkefeld: quindi non deve essere nel siero, ma nell'elemento corpuscolare del sangue. Le zecche rappresentano l'ospite intermedio. L'infezione può trasmettersi anche nella larva e nella ninfa. Nell'insetto

quindi l'infezione sembra ereditaria. Ricketts osservò in esso delle forme simili a bacilli, a colorazione bipolare.

Cause predisponenti. Sono più colpiti gli uomini delle donne. L'età nella quale la malattia più di frequente apparisce è dai 15 ai 50 anni (nei lavoratori).

Sintomatologia. — *Periodo di incubazione.* Dura da 2 a 8 giorni. Nella parte dove la zecca ha punto, rimane per qualche tempo dolore. Dopo la puntura appaiono: malessere, nausea e talvolta vomito.

Periodo sindromale. La malattia inizia con febbre annunciata da brividi di freddo che sale fino a 40°. Alla febbre si associano cefalea, dolore acuto al dorso ed agli arti, congestione congiuntivale, tosse molesta ed anche epistassi. La lingua si fa sporca, viva la sete, notevolmente e pronta l'anoressia.

Al secondo o terzo giorno compare la eruzione. Sono macchie prima localizzate ai polsi, ai malleoli, alla fronte e quindi al torace ed all'addome. Entro 24-48 ore il corpo ne viene coperto. Esse hanno da 1 a 5 mm. di diametro, sono rotonde, non emergenti sulla cute, rosse dapprima e verso il sesto giorno emorragiche. La eruzione non è sempre molto diffusa: talvolta è minima.

Può comparire alle congiuntive ed alla cute una lieve colorazione giallognola (itterica).

La *febbre* a tipo continuo-remittente dura circa 12-14 giorni. Il *polso* si presenta sin dall'inizio molto frequente e non proporzionale alla elevazione della temperatura. La pressione rapidamente diminuisce. Il *sangue* presenta diminuzione delle emazie e dell'emoglobina, e leucocitosi (mononucleosi). Nei casi molto gravi appaiono edemi alla faccia ed ai piedi.

Apparato digerente. — La lingua diviene asciutta, rossa e fuliginosa; la gola rossa. La sete e l'anoressia notevoli, spesso nausea. Di solito stipsi. Fegato congesto e milza tumefatta.

Apparati circolatorio e respiratorio: nulla di importante nei sintomi. Nelle urine, nei casi gravi, albuminuria.

Sistema nervoso: oltre la cefalea nulla nei casi comuni; in quelli gravi, delirio e stato atassico od adinamico.

Complicazioni. — Una delle più frequenti è la *polmonite* che si osserva nelle forme gravi. Altra, però rarissima, la *gangrena* localizzata alle dita dei piedi, al pene, ecc.

Decorso. — La malattia dura in media 12 giorni. Può, nelle forme gravi, prodursi come uno stato tifoideo, durante il quale interviene assai spesso la morte (intossicazione gravissima); allora il decorso è meno lungo.

La febbre si mantiene alta fino al dodicesimo giorno, poi cede, ed al quattordicesimo giorno sparisce. Parallelamente alla febbre de-

grada l'eruzione e si determina una desquamazione più o meno rilevante. Quando interviene uno stato tifoideo si può avere una pseudo-crisi.

Diagnosi differenziale. — Può equivocarsi:

a) colla *febbre tifoide* (inizio), ma se ne differenzia per l'esordire brusco, per la mancanza di disturbi intestinali, per la eruzione caratteristica. Nella febbre tifoide v'è leucopenia, mentre nella malattia in esame si osserva leucocitosi;

b) col *tifo esantematico*. — Non si osservano caratteri differenziali molto spiccati: solo si può dire che i sintomi nervosi sono più notevoli nel tifo petecchiale e che la defervescenza febbrile in questo avviene per crisi e non per lisi;

c) colla *febbre maculosa o bottonosa*. Già abbiám dati precedentemente i caratteri.

Anatomia patologica. — Non è ancora stata molto bene studiata. Nel cadavere si nota una rigidità molto marcata. Nel polmone e nella pleura nulla di anormale (salvo ipostasi o polmonite complicante). Nel cuore si è trovato nei casi gravi una degenerazione acuta del miocardio: il pericardio normale. Apparato digerente indenne da lesioni. Il fegato è congesto: la milza presenta un modico tumore. Reni congesti e talvolta con emorragie sotto-capsulari.

Nulla di morboso nei centri nervosi.

Prognosi. — La mortalità della malattia varia da una località all'altra: dal 2 1/2 al 90 %! (Castellani). In genere la prognosi è favorevole se la eruzione non è molto marcata e diffusa, e se non intervengono complicanze.

Terapia. — Inutili il chinino, il salvarsan e neosalvarsan.

Contro la cefalea le applicazioni fredde (ghiaccio). Per la febbre elevata il bagno o l'uso di aspirina o piramidone, ma usati con prudenza. Per sostenere il cuore usare i cardiostimolanti: olio canforato, etere muschiato, stricnina o digalèn.

Dieta liquida: brodi e latte. Uso frequente di acqua potabile leggermente acidulata. Nelle forme depressive sarà opportuno l'uso moderato di alcoolici.

Profilassi. — Deve mirare a distruggere le zecche, che rappresentano l'ospite intermedio del virus patogeno della infezione. A questo scopo si è anzitutto pensato di bagnare gli animali domestici che portano gli insetti in liquidi contenenti preparati arsenicali. Il seguente fu di recente usato da Fricks (Bitter Root-Walley):

Carbonato di soda.	gr.	24
Arsenico (triossido)	»	8
Pece liquida.	litri	9
Acqua	»	2000

Ma questo liquido non si trovò a sufficienza attivo, e d'altra parte le zecche si rifugiavano verso gli orecchi e le corna degli animali. Contro gli scoiattoli (portatori della zecca) fu fatta pure una campagna di distruzione con ogni mezzo, anche in periodo ibernante.

A scopo di difesa preventiva venne consigliato di prendere il chinino.

BIBLIOGRAFIA.

Anderson. *Spotted Fever (Tick-Fever) of the Rocky Mountains.* Hyg. Lab. U. S. Pub. Heal. and Mar. Hosp. Service-Wash., Bull. 14, 1903. — **Ricketts.** *Rocky Mountains Fever.* Studi in: Transactions of the Chicago Path. Society, 1907. Journ. Amer. Med. Assoc., 1909. Journ. of trop. Med., 1909-10, etc. — **Wilson, A. Chowning.** *Studies in Pyropl. hominis.* Journ. of inf. diseases, I, 31, 1904. — **Frieks.** *Rocky Mountains Spotted Fever.* U. S. Public Health Report, 1914, apr. 24, Vol. 29, N. 17. — **Mc Clintie.** *Trop. Diseases*, Bull., Vol. II, pag. 108.

III. — Febbre fluviale del Giappone.

(*Tsutsugamushi disease*).

Definizione. — Malattia endemica acuta febbrile prodotta dalla puntura di un acaro in conseguenza della quale si determina una necrosi locale circoscritta della cute, una tumefazione dolorosa delle ghiandole linfatiche prossimiori, ed una eruzione esantematica.

Distribuzione geografica. — È limitata al Giappone e segnatamente ai distretti di Akita e Nugata, i quali vengono, nel mese di giugno, inondati da fiumi che straripano. Quando l'inondazione è scomparsa coloro che vanno a coltivare la terra sono attaccati da un acaro rosso che determina, con la puntura cutanea, l'insorgenza della malattia.

Etiologia. — La malattia si osserva dal giugno all'ottobre. Intorno alla sua etiologia vi è chi ammette l'origine batterica (*Proteus* in simbiosi con cocci); chi protozoica (Ogata avrebbe accennato alla presenza di un plasmodio); chi puramente tossica e dovuta alle tossine contenute nell'acaro che provoca la malattia (Tanaka). L'acaro sarebbe il *Thrombidium akamushi* (larva) che si trova numerosissimo nelle orecchie del topo dei campi (Arvicula). Il germe della malattia si troverebbe nel sangue. Myiasiima avrebbe con questo infettato sperimentalmente le scimmie.

Sintomatologia. — Si distingue anzitutto un:

a) *periodo di incubazione:* durante questo periodo, la cui durata media è di 10-12 giorni, il soggetto colpito dall'infezione presenta malessere, stanchezza e sonno non interamente tranquillo; però non sempre;

b) *periodo sindromale:* la malattia inizia bruscamente con febbre annunciata da un intenso brivido di durata varia; la elevazione della

temperatura raggiunge i 40°. Il tipo febbrile è continuo-remittente e tale si mantiene per 2-3 settimane. Le remissioni quotidiane, nel periodo di stato, oscillano da $\frac{1}{2}$ ad $1\frac{1}{2}$ grado. Poco dopo l'inizio della febbre si rendono *tumefatte e dolenti le glandole* corrispondenti alla zona della cute dove l'acaro ha punto, e che presenta una circoscritta area necrotica. Dal quinto al settimo giorno compare l'eruzione caratteristica della malattia. Alla faccia si osservano numerose papule rosse che possono anche confluire, così da renderla tumida. Dalla faccia l'eruzione si estende a tutto il corpo a forma di macchie di un colore rosso cupo. La eruzione dura da 4 a 7 giorni nei casi di media gravezza; nelle forme benigne poco più di 24 ore.

La febbre e la eruzione sono accompagnate da sintomi:

a) dell'apparato nervoso: compare frequente il delirio, specie nelle ore più alte della notte, associato a vaniloquio e ad agitazione. Nei casi gravissimi si manifesta prontamente coma, che è quasi sempre foriero di esito letale (dal 9° al 15° giorno);

b) dell'apparato digerente: la lingua si rende prontamente intorpidita ed asciutta o, nel corso della malattia, fuliginosa; le tonsille appaiono rosse e tumefatte, sulla volta palatina appaiono macchie come sulla faccia; le fauci sono congeste. Il malato ha perduto l'appetito, accusa viva sete e presenta l'alito un po' fetido; l'epigastrio è dolente. Milza tumefatta e fegato congesto. Alvo stitico;

c) dell'apparato circolatorio: il polso batte con frequenza proporzionale alla temperatura, è debole e con manifesto dicrotismo; il cuore, nei casi gravi, si presenta un po' slargato, con toni cupi (mai si è descritta una endocardite connessa alla malattia);

d) dell'apparato respiratorio: si osserva con grande frequenza un catarro dei grossi bronchi con tosse ed espettorato più o meno abbondante;

e) il sangue presenta diminuzione delle emazie e dell'emoglobina. I leucociti nei casi gravi sono ridotti di numero. Nei casi di media gravezza si è notata una lieve mononucleosi e linfocitosi;

f) le urine si presentano diminuite in quantità e con colorito intenso. Nei casi gravi si è osservato albumina.

Decorso. — In taluni casi la malattia decorre con malignità e dura da 9 a 15 giorni, entro i quali si verifica l'esito letale. Due sintomi dominano la scena morbosa: il coma e l'iperpiressia. Nei casi benigni si ha minore rapidità di decorso ed esito favorevole. La malattia recidivante appare più benigna nel secondo o terzo attacco.

Complicazioni. — Possono osservarsi le seguenti: parotite, debolezza cardiaca (miocardite) ed edema polmonare, melena.

Prognosi. — Si è notato che nei giovani la malattia dà una mortalità del 12-13 %, mentre che dal 50° anno in poi si può avere più del 50 %: la media è del 30 %.

Terapia. — Puramente sintomatica. I preparati salicilici sembrano dannosi (aspirina, salicilato di sodio). Il chinino viene generalmente usato e sembra che attenui in parte la elevazione della febbre.

Per il delirio occorrono i narcotici: per l'alta temperatura il bagno; per la stitichezza i purganti.

Alimentazione liquida e possibilmente solo latte.

Profilassi. — Consiste nell'evitare la puntura dell'acaro nei mesi estivi (dal giugno all'ottobre) e coll'abbandonare la regione infetta, o coll'usare dei mezzi meccanici di difesa, o coll'ungersi la cute con olio di eucalyptus o balsamo del Perù.

BIBLIOGRAFIA.

Baelz e Mawakami. *Die japanische Fluss - oder Ueberschwemmungsfieber.* Wirchow's Arch., Vol. 78, pag. 373. — **Tanaka.** *Ueber die Aetiologie un Pathog. der Kedani-krankheit.* Centralbl. für Bakt., 1899, pag. 432. — **Ogata.** *Vorläufige Mittheilung über die Aetiologie der Tsutsugamushi krankheit* Deuts. med. Woch. 1906. — **Ashburn and Craig.** *A compar. Study of Tsutsugam. Dis. and Spotted or Tick fever of Montana.* Philipp. Journ. of Science, B., Vol. III, pag. 1.

B) A decorso ciclico e con rash cutanei.

I. — Febbre dei sette giorni.

Definizione. — È una malattia infettiva a decorso acuto, della durata di sette giorni, caratterizzata da febbre a decorso ciclico e da rash esantematico di breve durata.

Storia e distribuzione geografica. — Venne descritta per la prima volta da Rogers nel 1905 e successivamente illustrata da lui con nuovi esempi (1908). Si incontra nelle città marittime dell'India ed anche nelle regioni interne. Castellani l'ha veduta a Colombo. In questi ultimissimi tempi fu osservata anche nelle regioni che circondano il canale di Panama (Perry). Si osserva segnatamente in coloro che vivono nelle città e paesi di mare (gente di mare). Nella regione dove la malattia è endemica i nuovi arrivati, specie se Europei, sono anche facilmente colpiti. Appare dal maggio al settembre, ma il maggior numero dei casi si osserva in agosto e settembre.

Etiologia. — È stato descritto da Rogers un bacillo che rassomiglia morfologicamente al bacillus coli, ma se ne differenzia per il modo come si sviluppa e come modifica i terreni nutritivi. Le ricerche di altri osservatori non hanno confermata la scoperta di Rogers.

La trasmissione della malattia, avverrebbe secondo Clayton, colle zanzare.

Sintomatologia. — La sindrome appare bruscamente e senza prodromi epperò si ritiene che non si abbia periodo di incubazione.

La malattia esordisce con una febbre che rapidamente sale a 40',

con brividi alle volte assai molesti. Il polso si rende frequente, ma non sempre in maniera proporzionale alla elevazione della temperatura.

Colla febbre compariscono: cefalea frontale intensa, dolori al dorso ed agli arti, la faccia si presenta come congesta e la congiuntiva pal-

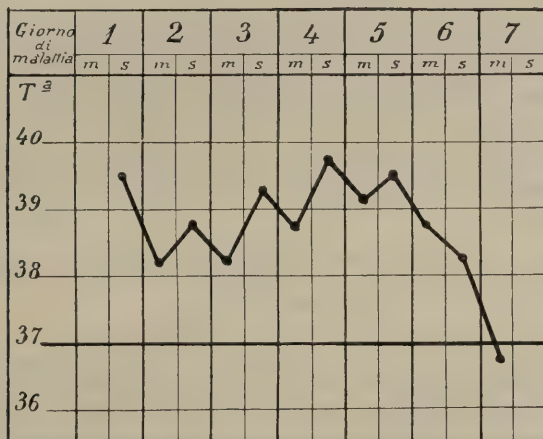


Fig. 1. — Tracciato termico della febbre dei sette giorni.

pebrale pure; sulla cute del tronco appaiono qua e colà piccole macchie.

La lingua si fa impaniata. Il ventre appare alle volte meteorico e leggermente dolente. La milza si presenta talvolta tumefatta ma modicamente: il fegato pure in qualche caso è aumentato leggermente di volume. Nessun sintomo dell'apparato respiratorio. Quanto a quello circolatorio una particolarità è degna di rilievo, che non v'è cioè proporzione fra frequenza del polso ed elevazione della temperatura; in genere il polso appare relativamente lento (pseudo-bradicardia).

Il sangue presenta lieve oligocitemia e leucopenia. Sotto questo ultimo riguardo deve aggiungersi che i leucociti sono stati, in qualche caso, trovati ridotti fino a duemila, e che nella riduzione prendono parte soprattutto i polinucleati.

Le urine non presentano albumina.

Dal quarto al sesto giorno (come nella dengue) possono apparire dei *rash esantematici* che durano poco tempo e che prediligono come sede la regione ant. dell'avambraccio. Non si presentano accompagnati da prurito e svaniscono anche prima che la temperatura cada (Castellani). Non sono seguiti da desquamazione.

La febbre ha un cammino irregolare. In taluni casi al secondo giorno si abbassa per risalire verso il 5°, 6° e quindi cadere criticamente, oppure presentare un'ascensione in due giorni e discesa talvolta

notevole al 3°-4° e quindi nuovamente risalire. La caduta della temperatura avviene per crisi.

Prognosi. — Non presentandosi complicazioni, il decorso è regolare, e la prognosi favorevole.

Diagnosi. — Può equivocarsi:

a) *colla dengue*: ma in questa i dolori articolari sono fierissimi; l'eritema compare al petto ed è assai pruriginoso e seguito da desquamazione; i disturbi gastro-intestinali non sono notevoli;

b) *coll'influenza*; però in questa sono presenti sintomi di intorpidimento delle vie del respiro (corizza, bronchite) e non si hanno rash esantematici. Il decorso non è così ciclico come nella febbre dei sette giorni.

Terapia. — Purganti, antipiretici, dieta liquida.

BIBLIOGRAFIA.

L. Rogers. *Fevers in the tropics.* University Press. Oxford, 1910. — **I. Perry.** *Outbreak of Seven-day's Fever in the Canal Zone.* U. S. Publ. Health Rep. 1912, Vol. 27, N. 44. — **Nagele.** *Ueber eine merkwürdige fieberhafte Erkrankung.* Arch. f. Schiff's und Tropenkrankh., 1912, Vol. 16, N. 20. — **Lalor.** *A paper on the aetiological relation's hip. of Seven-day's Fever. A suggestion.* Proceed. 3^d Meeting Gen. Malaria Comm. Madras. Simla, 1913. — **A. D. Mitchell.** *Seven-day's Fever of the Indian Ports.* Stat. Rep. of the health of the Navy for year, 1912, pp. 186-191, London, 1913.

II. — Febbre dei sei giorni.

Definizione. — Malattia acuta febbrile che appare a forma sporadica nei porti delle città commerciali dei paesi tropicali o nelle regioni limitrofe, caratterizzata da febbre, dolori diffusi generalizzati, notevole astenia. Dura sei giorni.

Distribuzione geografica. — È stata osservata nell'India e nelle regioni del canale di Panama. Però è da rilevare che è solo da qualche anno che si è rivolta l'attenzione al suo quadro clinico.

Etiologia. — Manchiamo di indagini batteriologiche e protozoiche. Per la sua affinità sintomatica colla dengue si è presunto che sia prodotta da un virus ultramicroscopico.

Sindrome. — La febbre ne è il sintoma essenziale. Comincia bruscamente con brivido di freddo e la temperatura sale a 40 e più. Colla febbre che presenta nel tracciato una figura a basto (*saddle-back*) (Deeks) si accompagnano intensa cefalea e dolori al dorso ed agli arti: in casi gravi può apparire anche vomito. La febbre presenta diminuzione mattutina, or sì ed or no con sudore moderato. Al terzo giorno può apparire al tronco una eruzione papulosa che rapidamente svanisce, ma è sempre seguita da una desquamazione più o meno ab-

bondante, associata a prurito. Il polso ed il respiro si presentano con frequenza proporzionale alla temperatura.

Non si osservano complicazioni gravi all'apparato circolatorio e respiratorio. Dal lato dell'apparato digerente: lingua sporca, bocca arida, viva sete ed anoressia. Talvolta vomito. Non è stato segnalato nè tumor di milza, nè di fegato nei casi osservati nell'India, ma Deeks osservò il primo ad Ancon (Panama). Nelle urine non fu riscontrata albumina. Le modificazioni del sangue corrispondono a quelle della febbre dei sette giorni: vi è leucopenia.

Decorso e durata. — Il decorso assai raramente è grave: la durata è di sei giorni. Questo è l'unico segno differenziale colla febbre dei sette giorni.

Terapia. — Puramente sintomatica.

BIBLIOGRAFIA.

W. Deeks. *A preliminary Rep. on the hitherto unrecognised six-day's fever in Ancon.* Journal Amer. Med. Assoc., 1912, Vol. 39, N. 17. — Poleck. *Ueber das sechstägige Fieber in Apia.* Arch. f. Schiff's u. Tropenhyg., 1912, Vol. 16, N. 20. — M. Elliot. *A case of six-day's Fever.* U. S. Nav. Med. Bull. Wash yuly, 1913.

CAPITOLO II.

Febbri da virus filtrabile ed a decorso epidemico.

1° Febbre Dengue.

(*Febris endemica cum roseola — Artrodynia — Break bone fever*
— *Pantomina Fever — Trancasa — Pianosa*, ecc.)

Definizione. — È una malattia infettiva, acuta, febbrile, epidemica, a decorso ciclico, caratterizzata essenzialmente da dolori articolari e muscolari intensi e da un esantema più o meno pruriginoso, diffuso e di breve durata.

Storia e distribuzione geografica. — Le prime e più sicure notizie si hanno sul finire del secolo XVIII. Essa venne scoperta da Pazzio e Bylon a Batavia (Java) nel 1779. Venne poi osservata in Egitto, nell'Arabia, Persia e nelle Indie Neerlandesi. Alcune gravi epidemie osservate in quel tempo in Ispagna (Cadice e Siviglia) restarono celebri. La rapidità del suo diffondersi a forma epidemica sopra intere regioni spiega la notorietà che le compete di malattia assai diffusa. La storia delle sue epidemie registra principalmente quelle osservate e studiate nel 1880 in Egitto e nel 1888 in Siria. Quest'ultima inte-

ressò la Palestina, l'Asia Minore, le isole dell'Arcipelago Greco, l'Egitto: comparve per la prima volta a Gerusalemme e Damasco. Ma già nel 1871-73 essa aveva epidemicamente invaso l'Africa Orientale, l'Egitto, l'Arabia, India, Indochina, China e più tardi l'Africa Occidentale e l'America. Epidemie descritte con molta diligenza furono quelle che si osservarono nel 1876-88 ad Hong-Kong, e nel 1890 nella Senegambia.

Nel settembre del 1907, Gabbi ne osservò una circoscritta a Messina; nel 1909 una minuscola fu osservata dai dottori Caracoci e Zagarì a Francavilla Sicilia; nel 1913 una, d'importazione Libica, a Bova di Calabria (Timpano).

Epidemiologia. — La dengue è malattia delle regioni tropicali e subtropicali che appare, con andamento epidemico, nella stagione calda dell'anno e termina spesso bruscamente coll'apparire dei primi freddi. La sua grandissima prevalenza nei paesi delle regioni tropicali e subtropicali e nella stagione calda ha, con ogni probabilità, soltanto rapporto nell'elevata temperatura, non nelle speciali condizioni fisiche dell'ambiente: umidità, vegetazione e natura del suolo. Il suo fugace apparire nei paesi temperati si verifica principalmente quando in questi ricorrono delle stagioni estive eccezionalmente calde. (La epidemia descritta da Gabbi a Messina si verificò appunto in un settembre eccezionalmente caldo!)

La malattia si osserva in paesi e città marinare e da queste può diffondersi nelle contrade limitrofe ai fiumi navigabili, come si è dimostrato avvenire sul Gange e sul Nilo. Ciò sembra dimostrare che la sua diffusione è in rapporto coi traffici commerciali. Difficilmente penetra molto dentro la costa. Manson ricorda che nel 1870-73 essa si diffuse in tutta l'India. In regola generale non invade paesi elevati, e se per eccezione vi arriva, non vi attecchisce. Così nel Libano una epidemia si osservò in paesi da 300-400 fino a 1200 metri sul livello del mare (1888), ma durò breve tempo.

La dengue è malattia altamente diffusiva. Essa si propaga da paese a paese, da nazione a nazione, da continente a continente per la via costiera cogli emigranti, coi pellegrini e colle ciurme dei navigli. Così si diffuse dall'India alle coste dell'Arabia e dell'Egitto, e dall'India Orientale alle coste di America (Alabama, Louisiana, Venezuela, ecc.).

Il suo potere diffusivo è identico a quello dell'influenza e della febbre dei tre giorni colle quali ha qualche punto di contatto sintomatico. Essa non compare in un determinato paese, di solito immune, se non vi è importata. Un primo caso in una baracca, in una casa, in un naviglio provoca lo sviluppo di una epidemia a mezzo del contagio che si diffonde con uomini, con ovini e con merci. La epidemia che si verificò a Messina nel 1907 vi fu importata da mercanti Tripolini che vi sbarcarono capre. Si ammette che la dengue sia una malattia infettiva

e che il germe, ancora ignoto, possa direttamente trasmettersi da uomo a uomo. Però lo studio attento dei fatti epidemiologici dimostra che questa interpretazione è troppo semplicista. Il fatto che la dengue si limita alle regioni tropicali e subtropicali e che essa esplode in forma epidemica nella stagione calda dimostra che allo sviluppo epidemico in altre regioni debbono concorrere altre cause che per il momento ci sfuggono e che debbono avere origine locale.

L'origine « locale » della dengue alle coste, lungo i fiumi, sui navigli è oggi generalmente ammessa.

Etiologia. — Cunningham, Charles e Mc. Laughlin (1886) credettero di aver trovato il germe della malattia (cocchi), ma le loro affermazioni non vennero confermate. Graham e Ardate hanno osservato piccoli corpi rotondi entro i globuli rossi, presentanti dimensioni corrispondenti ad un terzo del globulo, e che danno origine a granuli che si versano nel torrente circolatorio ove completano il loro ciclo di sviluppo (schizogonia). Se si inoculano per via endovenosa 20 cmc. di sangue preso da un malato di dengue, si riproduce dopo un breve periodo d'incubazione (2-3 giorni) il quadro della malattia. Il germe è filtrabile e viene trasmesso dalla *Culex fatigans*. Questo secondo le affermazioni di Graham. Ma vi sono parecchi punti oscuri da illuminare prima di ritenerne come positiva l'affermazione. Mancano studi sulla vita e morfologia del germe nella *Culex* ed occorre controllare quanto Graham ha sostenuto a questo riguardo. Légendre afferma che possa essere trasmesso anche dalla *Stegomya*.

Quanto al potere patogeno negli animali Vodermann affermò di avere riprodotto la malattia nella scimmia, ma Lavinder e Francis (1914) non vi sono affatto riusciti (3-10 cmc. di sangue adoperato). La malattia è trasmissibile ai cani, ai gatti e ad altri animali domestici. In America hanno descritto delle epidemie nei gatti, nei quali si potè riscontrare, e frequentemente, una paralisi del treno posteriore.

Come si diffonde il presunto germe? Graham, come già si scrisse, ammette che il virus sia inoculato e diffuso dalla *Culex fat.* e Légendre dalla *Stegomya*. Si ritiene però che anche le mercanzie, gli ovini, possono essere veicoli del germe. Così gli indumenti. Von Düring ricorda il caso di una lavandaia di Smirne che lavò e stirò la biancheria di cinque famiglie mentre essa si trovava nel periodo desquamativo della dengue. Uno dei membri di quelle famiglie contrasse la malattia. Sembra che le squame possano essere adunque veicoli del germe.

Sulla diffusione della malattia non esercitano alcuna influenza: la razza, la nazionalità, la posizione sociale, la professione o mestiere. Riguardo all'età devesi affermare che i bambini sembrano possedere, come per l'influenza e la febbre dei tre giorni, una relativa immunità.

I quartieri poco igienici, dove è addensata la popolazione operaia povera, facilitano lo sviluppo e la diffusione della malattia.

Tempo secco e tempo piovoso sono egualmente adatti allo sviluppo della dengue.

Sintomatologia. — Il quadro sintomatico è veramente polimorfo, quasi quanto quello dell'influenza. Esso è in rapporto alla mitezza o alla gravezza dei casi clinici non solo, ma anche al genio che domina le varie epidemie. Nei casi di media gravezza essa presenta un com-

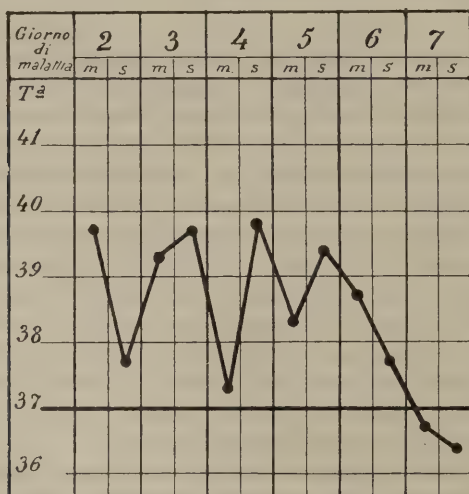


Fig. 2. — Tracciato termico della febbre dengue. Osserv. pers.

plesso sintomatico che riproduce i sintomi principali della malattia e parecchi dei secondari.

Il *periodo d'incubazione* varia dai tre ai sei giorni.

Nella evoluzione dei sintomi noi dobbiamo prendere anzitutto in considerazione il primo periodo:

a) *Periodo d'invasione o febbrile.* La febbre, che è il sintomo iniziale, scoppia bruscamente con un brivido intenso che ricorda quello dell'infezione malarica, o della polmonite, durante e dopo il quale la temperatura si eleva fino a 39°-40° ed anche più. Ad essa si associano dolori intensi alla fronte, alle orbite, al dorso, ai lombi, ed agli arti e, specialmente, alle articolazioni ed a quelle del ginocchio in modo particolare. Le articolazioni delle dita dei piedi, delle spalle e dei polsi sono pure attaccate. La violenza e la subitaneità dell'assalto dei dolori è tale che il malato è impossibilitato a compiere qualsiasi movimento anche per una tal quale rigidità che subito colpisce gli arti. La malattia può sorprendere gli individui mentre sono fuori delle loro abitazioni

ed essi sono impossibilitati a muoversi ed a raggiungere le loro case e vi debbono essere trasportati. In taluni casi gravi l'immobilità imposta dal dolore degli arti, compresi i superiori, è tale da costringere i malati a farsi somministrare da altri bevande ed alimenti. Al contrario nei casi miti e mitissimi i colpiti non vanno nemmeno a letto e possono compiere le loro funzioni sociali. Come alle articolazioni così si constatano dolori ai muscoli ed una generale iperestesia della cute. *Sintomi satelliti* quasi immancabili sono quelli dell'apparato digerente: l'anoressia è intensa, la sete ardente, la lingua impaniata e l'alito fetido; la stitichezza immediata.

In questo primo periodo può apparire, raramente secondo alcuni, meno raramente secondo altri, un fugace *eritema* vasomotorio della faccia con tumefazione delle palpebre, iniezione della congiuntiva e del faringe e corizza di poco rilievo. Però questo complesso di sintomi è sempre meno rilevante della febbre, dei dolori articolari e dei disturbi gastrici, ai quali si accompagna nelle forme gravi e gravissime una debolezza profonda. Il primo periodo dura, di solito, tre giorni e la temperatura discende per lisi ed alle volte per crisi con profonda estuazione. Nei casi di media gravità ed in quelli miti la febbre può durare due, un giorno ed anche poche ore soltanto. Di solito si verifica che la temperatura del primo giorno, va declinando nel secondo per scomparire nel terzo o nel quarto. Quando la temperatura cade il sudore che l'accompagna ha spesso cattivo odore! Però non sempre la febbre cade con sudore. L'esame più attento non fa scoprire alcuna tumefazione della milza o del fegato. L'apparato respiratorio è quasi sempre indenne; solo in casi eccezionali si osserva laringo-tracheite e bronchite. Non si notano modificazioni del cuore e degli apparecchi valvolari. Il polso ed il respiro sono in rapporto coll'altezza della febbre.

Nelle urine non si osserva che eccezionalmente qualche lieve traccia di albumina. Mai o quasi mai si è osservata nefrite grave.

b) *Secondo periodo o periodo esantematico.* Quando la temperatura al terzo o quarto giorno declina o cade, comparisce sul tronco, sugli avambracci e sulle mani, meno frequentemente alla faccia, un'eruzione esantematica, un vero rash morbilliforme, od erisipelaceo, od a guisa di urticaria. Talvolta assume aspetto papuloso. L'esantema dura in media da poche ore a 24 ore; però può durare due o tre giorni e solo eccezionalmente sino al 14° giorno. Scomparso, può riapparire verso il sesto giorno, dall'inizio della febbre, ma è meno evidente e più fuggevole. Appunto quando sta per dileguare insorge un prurito che può essere così intenso da dare indicibili sofferenze ed una penosa insonnia. Nei fanciulli che si grattano furiosamente si hanno vere lesioni cutanee con fuoruscita di sangue. L'esantema si riscontra, secondo Kartulis e von Düring, quasi costantemente;

in due terzi dei casi, secondo Charles e Martialis. Col prurito coincide l'inizio della desquamazione, che non è, di solito, molto abbondante. In questo periodo riappare la febbre e con essa una ripresa molto attenuata dei dolori articolari alle volte con tumefazione dei gangli linfatici del collo e delle ascelle.

c) *Terzo periodo o di convalescenza.* Questo stadio viene raggiunto dopo sei o sette giorni nei casi tipici. La desquamazione della cute, di solito forforacea, può avvenire anche a lembi come nella scarlattina. Tale periodo può prolungarsi anche per due o tre settimane. Al pari di quest'ultima la dengue provoca un debilitamento grave generale che è in contrasto colla brevità della malattia.

Complicazioni e sequele morbose. — Nel primo periodo si possono osservare delle emorragie cutanee e delle mucose (nasale, gastrica ed intestinale) come anche ematuria; nel secondo periodo una lieve parotite e talvolta orchite. In qualche caso fu notata una modica scialorrea. L'intervento dell'itterizia è stato segnalato in talune epidemie.

Le complicanze endocarditiche e pericarditiche sono veramente eccezionali e con ogni probabilità dovute ad infezioni associate. Mai si osservarono polmoniti e pleuriti ed egualmente quasi mai complicanze cerebrali o spinali.

Fra le sequele morbose sono da menzionare le nevralgie ostinate, specie nel campo del trigemino, ed algie nei muscoli e nelle articolazioni.

Variabilità del genio epidemico. — Tutti coloro che hanno potuto osservare parecchie epidemie di dengue, sono concordi nell'affermare che il quadro clinico varia secondo gli anni e le località. Tale variabilità non riguarda i sintomi fondamentali, quali l'inizio brusco, la febbre, i dolori articolari e muscolari e l'esantema, ma è in rapporto con l'esagerarsi di uno di essi, o col comparire di sintomi di secondaria importanza o non abituali: così la comparsa di orchite o parotite, di emorragie, o di adenopatie possono imprimere all'epidemia una particolare impronta.

Ricadute. — Queste sono tutt'altro che rare nella dengue. Alcuni autori affermano di avere osservato non una ma anche due ricadute durante un'epidemia; esse rendono non solo più lungo il decorso dell'affezione, ma anche più profondo il debilitamento.

Un primo attacco, secondo alcuni medici, conferisce l'immunità per sempre, secondo altri, invece, questa non esiste più dopo un anno dalla malattia.

Anatomia patologica. — La mortalità nella dengue, come vedremo in appresso, è quasi nulla. Ragione questa per la quale non si hanno notizie positive di qualche valore. In alcuni Trattati veramente importanti, là dove si descrive la dengue, non si accenna nemmeno di

sfuggita alle lesioni anatomiche (Leichtensterne). Noguè poté praticare quattro necrosco pie in Cochincina (1895-96). Trovò in un cadavere i segni di lesioni flogistiche del polmone e meningite con infiltrazione siero-purulenta della pia-madre. (Complicazione).

Diagnosi. — Quando la malattia si osserva in piena epidemia non si presentano difficoltà diagnostiche. E' sull'inizio o nelle forme sporadiche che si può equivocare:

a) *col reumatismo acuto poliarticolare*; ma il mancato intervento della tumefazione delle articolazioni, la mancanza del rossore cutaneo sulle stesse, la fugacità del sintoma dolore faranno subito eliminare questa possibilità che solo è da mettersi in calcolo per i casi sporadici;

b) *coll'eritema essudativo polimorfo*; ma in questo, nel quale pure si hanno con la febbre dei dolori articolari, l'andamento è più lungo, la eruzione cutanea polimorfa occupa il primo e più importante posto fra i sintomi;

c) *coll'influenza*. Qui veramente l'equivoco è facile, specie nelle regioni poco visitate dalla dengue. Valgano però le seguenti note differenziali:

1° l'influenza colpisce in tutti i climi e nei mesi d'inverno mentre la dengue si osserva nei paesi tropicali o subtropicali ed è prevalente nei mesi caldi;

2° l'influenza colpisce in maniera rapidissima tutti gli abitanti di una città, mentre la dengue un solo quartiere e meno rapidamente;

3° l'influenza non determina quasi mai dolori articolari o muscolari così intensi come quelli che, invece, si osservano di regola nella dengue;

4° nell'influenza più che nella dengue sono frequenti le forme ambulatorie;

5° nell'influenza sono di regola presenti le infiammazioni catarrali delle vie respiratorie (corizza, catarro bronchiale con tosse intensa), nella dengue sono, di solito, assenti;

6° nella influenza la polmonite e la bronchite sono relativamente frequenti, mentre mancano quasi costantemente nella dengue;

7° la otite manca sempre nella dengue, e nella influenza quasi sempre il rash eritematico col consecutivo prurito e relativa desquamazione.

Terapia. — La malattia va quasi costantemente a guarigione. È sconosciuto il germe che la genera e manchiamo quindi di una terapia razionale; solo quella sintomatica è possibile:

a) *contro la febbre* si interverrà, se possibile, con bagni tiepidi se la temperatura supera i 40 gradi. È da usarsi l'antipiresi chimica in qualche caso; b) *contro lo stato gastrico* non si dovrà intervenire

nè con vomitivi, nè con purgativi forti: solo con qualche lieve lassativo od enteroclistmi di acqua tiepida; c) *contro la cefalea* le posche al capo, ed i pediluvi senapati, e *contro i dolori articolari* le pomate calmanti (ittiole, salicilato di metile) e l'uso del salicilato di soda, dell'aspirina e del piramidone a dosi un po' alte. A mitigare il *prurito intenso* sono utili le lozioni tiepide all'acido salicilico e le pomate alla canfora ed al mentolo. Martialis ha raccomandato un miscuglio di canfora e di olio di mostarda.

Il malato deve essere isolato e nutrito con latte e con brodi. Come bevanda a spegnere la sete ardente sono utili le limonate, aranciate od orzate fredde. Nel momento dell'eruzione però è assai più utile l'uso di bevande calde e stimolanti, quali grogs, vini caldi, aranciate, ecc.

A combattere la grave astenia che lascia la malattia è indispensabile dar presto mano alle cure ricostituenti ed alla stricnina.

Contro le nevralgie ostinate si devono usare le iniezioni di acido fenico-secondo il metodo indicato da Baccelli ed il joduro di potassio.

Profilassi. — Ritenuto che debbasi alle zanzare la diffusione della malattia, le misure profilattiche devono mirare alla loro distruzione nei loro focolai (acque stagnanti, secchiai, ecc.) e ad impedire con reti metalliche alle finestre, con zanzariere ai letti e con veli la loro puntura.

Sembra che l'uso preventivo del chinino eserciti una discreta influenza contro lo sviluppo della malattia.

BIBLIOGRAFIA.

- G. Sticker.** *Dengue und andere endemische Kuesfenfieber.* Wien und Leipzig. A. Hoelder, 1904. — **C. Birt.** *Phlebotomus fever and dengue.* Trans. Soc. Trop. Med. Hyg. London, June, 1913. — **Idem.** *Brit. Med. Journ.* London, nov. 15, 1913. — **Rogers L.** *Fevers in the Tropics.* London Frowde e Hodder Stoughton, 1910. — **F. Clair.** *La dengue: in Chantemesse et Mosny. Traité d'Hygiène.* Paris, XVIII, 1912. — **G. Dalsukhram.** *Dengue in Guzrat.* Ind. Med. Gaz. Calcutta, nov. 1913. — **Gaide.** *Note sur la dengue en Annam-Tonkin.* Ann. Hyg. Méd. Col. Paris, Oct. Dez., 1913. — **Manteuffel.** *Notiz ueber ein bisher an der deutschen Ost-African, Kueste nicht bekanntes Sommer-Fieber.* Arch. f. Schiffs u. trop. Hyg., sept. 1912, p. 619. — **Légendre.** *La dengue, ses variétés et la conservation de son virus en Indochina.* Bull. Soc. Méd. Chir. de l'Indochine, 1912, vol. 3, n. 7, pp. 456-452. — **A. Aravandinos.** *Klinische Erwägungen über das Dreitage fieber un die Dengue in Griechenland.* Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg., 1913 feb., vol. 17, n. 4, pp. 109-120. — **T. Canaan.** *Beobachtungen bei einer Dengue-fieber epidemie in Jerusalem.* Ibid., 1913, vol. 17, n. 1, pp. 20-25. — **W. L. Hossack.** *The problem of Dengue, Three-days and Seven-day's Fever.* Ibid., feb., vol. 48, n. 2, pp. 49-52. — **F. Smith.** *Dengue Fever among the troops in Calcutta: its identity with seven-days Fever and three-day fever.* Journ. R. A. med. Corps 1913, vol. 20, n. 4, pp. 453-458. — **E. R. Stitt.** *Dengue, its hystory, symptomatology and epidemiology.* Bull. Johns Hopkins-Hospital, 1913, apr., v. 24, n. 266, pp. 107-121. — **C. Birt.** *Plebotomus Fever and dengue.* Trans. Soc. Trop. Med. and Hygiene, 1913, juni, vol. 6, n. 7, pp. 243-256. **U. Gabbi.** *Su di una epidemia di febbre dengue osservata a Messina* (Studi intorno alle malattie tropicali dell'Italia meridionale, vol. I, Roma, 1909-10, Tip. Labicana). In Italia hanno pubblicato contributi: Caracoci e Zagari, Lacava e Timpano.

Febbre dei tre giorni o febbre da pappataci.

(*Pym sjever. Simple continued fever. Hunds' krankheit. Febbre estiva*).

Definizione. — La febbre dei tre giorni è una malattia infettiva acuta, a decorso benigno ed a carattere squisitamente epidemico che compare nella stagione estiva.

Storia e diffusione geografica. — Segnalata nel 1804 da un Chirurgo inglese, Pym, nel bacino Mediterraneo venne su di essa richiamata nuovamente l'attenzione nel 1816 da Burnett. Poi non apparve più nessuna importante comunicazione intorno ad essa fino al 1896 quando si ebbero le prime notizie dai medici inglesi nell'India. Però qualche anno prima erano comparse quelle dei medici militari italiani intorno ad una febbre che essi qualificarono col nome di *estiva* e della quale ricercarono con cura l'agente causale dopo di aver certificato che essa colpiva prevalentemente i militari. (Cevaschi e Durelli, Sforza, Mennella, Mendes, Mendini, ecc.).

Anche i medici della Erzegovina e della Dalmazia, prima ancora dei nostri, osservarono queste febbri estive a forma epidemica che essi denominarono *Hund's Krankheit* o *malattia del cane* (1874-75 Cicoli a Pola e Pick nel 1887). Non si hanno notizie sicure della presenza di questa febbre in altre nazioni Europee ad eccezione della Grecia (Aravandinos) e Svizzera.

Essa venne constatata in varie regioni dell'India (1906), in alcuni paesi del Nord e del centro dell'Africa. A Tripoli la riscontrò Gabbi nel 1910.

Etiologia. — Nelle nazioni del Sud Europa, l'infezione si sviluppa nella stagione estiva e di solito dal giugno al settembre, con un massimo nel mese di agosto, e più specialmente quando la temperatura è molto calda e l'aria umida. Una prima tipica epidemia a Messina e sulle coste Calabre si palesò ai primi di luglio (anni 1909-1910) e con un tempo caldo assai, ma con tratto tratto qualche pioggia, cosa insolita d'estate nella punta meridionale d'Italia e nella Sicilia. La malattia è frequente nella valle del Po e specie nei soldati.

I medici militari italiani furono i primi a fare ricerche etiologiche. Durelli e Cevaschi pensarono a miasmi provenienti dal Reno (fiume che raccoglie molte immondizie e che trovasi a poca distanza da Bologna). Sforza nel 1896 studiò una epidemia a Bologna e credette di poter vedere in un'ameba l'agente causale dell'infezione. Mendini ritenne che si trattasse di una intossicazione da polline della canapa e Mendes di una colibacillosi. Nel 1909 Memmo dimostrò che la « febbre estiva » descritta dai medici militari non era che « la febbre dei tre giorni ».

Nel 1907-908 Doerr, Franz e Taussig incaricati dal Governo austriaco di studiare la malattia nell'Erzegovina dimostrarono:

a) che la malattia è prodotta da un virus filtrabile; b) che esso è inoculato da una zanzara, il *phlebotomus pappatasi*; c) che 48 ore dopo passata la febbre il sangue dei colpiti non è più virulento; d) che il siero di sangue di un colpito in periodo di febbre, iniettato in un sano vi determina la febbre. Con pappataci infetti inviati da Mostar (Bosnia) a Vienna poterono provocare nell'uomo l'infezione.

Le ricerche fatte da Birt a Malta nel 1909 dall'aprile all'ottobre dimostrarono:

a) che la malattia è data da un virus che passa attraverso al filtro di Chamberland-Pasteur; b) che il filtrato mantiene il potere virulento *in vitro* per una settimana; c) che infettando un pappataci e facendolo pungere un individuo sano, questo cade colpito dall'infezione; d) che un pappataci infetto mantiene il suo potere patogeno per 7-10 giorni dal giorno dell'innesto.

Napolitani e Tedeschi in un recente studio (1911) hanno riconosciuto, conforme alla dimostrazione data da Memmo, che la febbre estiva non è che la febbre da pappataci, e confermarono colle loro ricerche quelle di Doerr, Franz, Taussig e Birt. Essi stabilirono che la incubazione dura da 4 a 5 giorni.

Gabbi ha osservato ai primi di luglio (1910) una tipica epidemia di febbre a Messina che chiamata dai medici locali *febbre delle macerie* egli clinicamente definì per *febbre dei tre giorni*. Riuscirono anche a lui negative le ricerche batteriologiche e le emocolture; come negativa riuscì la siero-diagnosi dei comuni batteri febbrigeni. Ebbe risultati nulli inoculando il siero di sangue nelle scimmie (macacus sin.).

La dimostrazione data da Doerr, Franz, Taussig e Birt che il flebotomo pappataci provoca la malattia è confermata da un altro ordine di fatti. Anzitutto essa è presente in quei mesi nei quali prevalgono i pappataci cioè i mesi caldi di giugno, luglio, agosto e settembre. Essa compare nei militari quando compariscono i primi pappataci nelle caserme. Ancora: essa è frequente in quelle località marittime dove essi sono numerosi. La epidemia osservata per la prima volta in Sicilia e costa Jonica della Calabria coincise con uno straordinario aumento nel numero di pappataci, che trovarono nei grandi cumuli di macerie del terremoto un luogo assai confacente al loro sviluppo. Le epidemie si ridussero quando esse furono asportate e meno numeroso divenne il pappataci (Gabbi).

Il flebotomo pappataci è un insetto che appartiene all'ordine dei Ditteri, al sottordine dei Nematocera, alla famiglia delle Psychodidae e sottofamiglia delle Phlebotominae. Ha una lunghezza di 1 1/2-2 mm.: il suo torace presenta un'incurvatura acuminata sul dorso e le ali dirette verso l'alto: ciò impartisce un particolare aspetto all'insetto.

L'estremità cefalica presenta due antenne lunghe e pelose come la proboscide; il corpo è giallognolo e rivestito di una fine peluria a guisa di scaglie. Le larve, di un colore bianchiccio, misurano da 2-5 mm.; le crisalidi hanno quasi la stessa grandezza.

Solo le femmine succhiano il sangue e specialmente nelle ore notturne. Già breve tempo dopo infitta la puntura, che è dolorosa, esse sono sazie e si rifugiano nei luoghi oscuri ed umidi (latrine, secchiai), nei crepacci delle case disabitate e nelle mura. L'insetto muore nella stagione invernale. Per il volo silenzioso e per il colorito non ne è facile la cattura.



Fig. 3. — Flebotomo pappataci notevolmente ingrandito.

(La epidemia in Sicilia nel 1909-

1910 sembra siasi sviluppata col seguente meccanismo. In occasione del terremoto 1908 si dovettero costruire migliaia di baracche ed il legname fu importato dai porti della Dalmazia anche nel periodo estivo, cosa mai prima permessa per la grave infezione malarica alla costa.

Dominando qui la febbre dei tre giorni, si suppone che siano stati imbarcati o pappataci o marinai con virus in incubazione, dai quali venne l'infezione dei pappataci o degli uomini a Messina e provincia, e alla vicina Calabria).

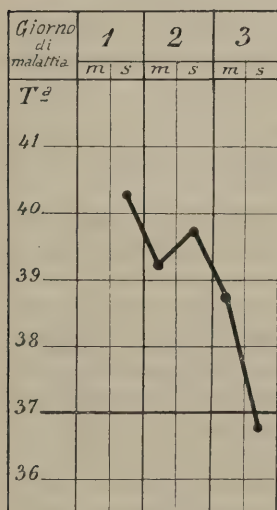


Fig. 4. — Traacato febbrile della febbre dei 3 giorni.

Sintomatologia — La malattia non è preceduta da un periodo prodromico; però un senso di malessere, di stanchezza, di inettitudine al lavoro mentale o di svogliatezza al lavoro fisico è stato segnalato in qualche caso da alcuni osservatori.

La infezione si rende manifesta con una febbre la quale insorge d'improvviso con lievi brividi e sale a 39'.5 ed anche a 40' in brevissimo tempo. Alla febbre si accompagnano cefalea intensa a sede prevalentemente frontale od occipitale, dolori al dorso, ai lombi ed agli

arti assai intensi e molesti, e senso di stroncatura delle membra veramente grande. La febbre raggiunge fin dal primo giorno il

massimo di elevazione e dura quasi infallibilmente tre giorni. Ma essa declina alquanto già al finire del primo giorno, per salire di pochi decimi al secondo e cadere definitivamente al terzo senza profusa estuazione.

Sistema nervoso. — Da parte del sistema nervoso si osservano i disturbi seguenti :

a) *cefalea* veramente forte, a sede occipitale o frontale, mai associata, salvo rare eccezioni, a delirio, vaniloquio, jattitazione. Essa cede al 2° giorno di malattia e svanisce al principio del terzo ;

b) *dolori intensi* al dorso, alla regione lombare, agli arti ed alle articolazioni, dolori che sono più forti nella ripresa della elevazione termica ;

c) *sensò di stroncamento delle membra*, una vera pronta e profonda astenia.

Apparato digerente. — Da parte dell'apparato digerente appare :

a) *anoressia notevole e viva sete*, lingua arida e sporca, alito fetido;

b) *vomito* in circa il 20-25 % dei casi, e diarrea in pochi soltanto, ma invece notevole stitichezza con senso di ripienezza e di pena epigastrica.

App. circolatorio. — Da parte dell'apparato circolatorio si nota una frequenza del polso proporzionata all'elevatezza della temperatura: ma talvolta, sebbene assai di rado, si osserva bradicardia.

App. respiratorio. — Da parte dell'apparato respiratorio se si toglie una lieve iperemia alle tonsille ed al faringe, però non costante nella comparsa, nessun fatto degno di segnalazione.

La milza ed il fegato si mantengono nei loro limiti normali salvo rare eccezioni (Gabbi). Ercolani in recenti epidemie osservate nei militari a Forlì trovò spesso tumore di milza.

Da parte dell'apparato urinario solo una diminuzione febbrile nella quantità dell'urina. Eccezionalmente una *lieve nefrite* (Gabbi, Signer) e talvolta emorragica (Stefanelli, Ercolani).

La *pelle* si presenta calda, urente, secca e solo un po' tumida alla faccia, specie alle palpebre; le congiuntive iniettate. Sulla faccia, al collo e sulle parti alte del petto può osservarsi rarissimamente un lieve e fugace eritema non pruriginoso e che mai si diffonde al resto del corpo.

Nel *sangue*, una tipica leucopenia. La formula leucocitaria sarebbe, secondo Castellani, la seguente :

Leucociti polinucleati	61.7
Linfociti	21.3
Mononucleati	14.3
Eosinofili	2.7

La ricerca batterioscopica è negativa.

Decorso e durata. — La malattia dura di regola tre giorni, ma lascia uno stato di così profonda astenia che può durare in alcuni individui anche parecchie settimane. Di rado dura meno di due giorni o più di tre. Rarissime le ricadute.

Complicazioni. — Sono state notate, ma assai raramente, complicazioni dell'apparato respiratorio. Il rossore flogistico alle tonsille ed alla gola può diffondersi in basso ed aversi una lieve bronchite con tosse secca e scarso espettorato; mai bronco-polmonite o pneumonite.

Nell'apparato urinario Gabbi ha osservato insieme a Signer una lieve nefrite emorragica che scomparve con una dieta lattea dopo circa un mese. Stefanelli ed Ercolani pure ebbero ad osservarne casi.

Da parte del sistema nervoso si ebbero fenomeni di isteria acuta in donne predisposte (Stilo). Dal lato dell'apparato circolatorio venne notata talvolta la insorgenza di flebite.

Diagnosi differenziale. — Può essere istituita:

a) *coll'influenza*; ma questa si osserva nella stagione invernale, si complica quasi sempre di affezioni delle vie del respiro, non dura tre giorni, ma un tempo assai vario ed è spesso associata a tumore splenico;

b) *colla dengue*; però in questa è più lunga la durata della febbre e quasi costante l'eruzione cutanea seguita da prurito e desquamazione: manca nella febbre dei tre giorni.

A proposito dei rapporti di identità clinica della febbre dengue e della febbre dei tre giorni che alcuni autori inglesi (Marett, Graham, Houston ed altri) ancora ammettono, è duopo qui rilevare che le ragioni a sostegno di una tale veduta non si possono accogliere. Gli autori in discorso affermano che in talune regioni dell'India la febbre dei tre giorni può durare anche più a lungo della febbre dengue (persino 11 giorni) non solo, ma che si può anche osservarne il classico esantema (Marett). Io faccio rilevare che queste affermazioni vengono da osservatori che abitano in regioni dove le due malattie si incontrano, e spesso, non sempre, in forma epidemica, ed allora come si può escludere la loro contemporaneità? La decisione in merito alla loro identità non può venire che da coloro che osservano nelle loro regioni rare epidemie dell'una o dell'altra forma o di una soltanto. Così la descrizione che della «febbre dei tre giorni» hanno dato i nostri medici militari e civili, e quelli dell'Erzegovina coincidono perfettamente nei sintomi e nella durata: mai hanno osservato quella durata e quelle complicazioni che hanno additato gli autori inglesi sopra accennati. I quadri clinici dei casi di dengue osservati da noi in Italia e quelli osservati nelle isole o nelle coste africane del Bacino Mediterraneo da altri studiosi, coincidono completamente nella durata, nella sindrome e nelle complicazioni. Il confronto tra febbre dengue e febbre da pappataci avviene in maniera così limpida da rendere per

noi assoluta la convinzione della loro diversità clinica, che avrà base anche in una diversità etiologica. Ciò che viene reso assai probabile da questo, che mentre i rapporti tra pappataci e febbre dei tre giorni hanno in relazione di causa ed effetto un valore assiomatico, per la febbre dengue non abbiamo che vaghe od incerte affermazioni].

Prognosi. — Favorevole. Non si è ancora segnalato un caso di morte.

Terapia. — Puramente sintomatica. Contro la febbre ed i sintomi nervosi che l'accompagnano si è usata l'aspirina da taluni, da altri il piramidone, associati oppur no a canfora. Contro i disturbi gastroenterici la pratica in uso di un purgante dissierante (solfato di soda, olio di ricino) è stata costantemente seguita da benefico effetto. Contro l'astenia profonda che accompagna e segue alla infezione si sono usati i preparati tonici e ricostituenti: stricnina, ferro, arsenico e glicerofosfati insieme ad una generosa alimentazione.

Profilassi. — La nozione certa che il « *Phlebotomus pappatasi* » è il veicolo della malattia addita già nei mezzi meccanici (zanzariere) o chimici (polveri insetticide) la via da seguire. Grassi, Newstead, Birt ed altri hanno dato belle monografie su questo insetto ed hanno fatto conoscere le sue abitudini di vita, dalle quali si potranno derivare le norme della profilassi.

BIBLIOGRAFIA RECENTE.

Doerr, Franz e Taussig. *Das pappataci Fieber. Ein endemisches Dreitage Fieber im adriatischen küstengebietes.* Leipzig, Wien. Franz Deuticke, pp. 166, con 2 tavole e 13 figure. — **Doerr, Russ.** *Weitere Untersuch. über das pappataci Fieber.* Arch. f. Schiff's u. Trop., Vol. XIII, N. 22, p. 693. — **Memmo.** *La febbre estiva nei militari è la febbre de pappataci?* Giorn. di med. mil. Roma, I. VIII, pag. 449. — **C. Birt.** *Sandfly's or papataci Fever in Malta and Crete.* Jour. R. A. Med., Corps. XI, Vol. 6, pag. 566. — **Idem.** *Sandfly or Phlebotomus Fever.* Brit. med. Journ., Sess. 24, Vol. II, pag. 875, 1910. — **Gabbi.** *Una epidemia di febbre dei tre giorni a Messina e sulla costa calabra.* Pathologica, Genova, 1910, Vol. II, pag. 427. *Malaria e malattie dei paesi caldi.* Vol. I, fasc. 6-7. — **Napolitani e Tedeschi.** *Ricerche sperim. sulla etiologia della febbre estiva.* Annali d'Igiene sperimentale, XXI, N. 2, pp. 243-288, 1911. — **Doerr.** *Ueber filtrierbares Virus.* Centralbl. f. Bak. Jena, 10 Vol., Ref. 4, pp. 12-23. — **Cardamatis.** *Febbre de tre giorni in Grecia.* Eubea e Calamata. Atti della Soc. Ital. per gli studi della malaria, anno 1913. — **Gabbi.** *Sul modo come avvenne la diffusione della febbre dei tre giorni nella Sicilia Orientale e nelle Calabrie.* Pathologica: 10 febbraio 1914. — **P. Lombardo Pellegrino.** *Sulla febbre da pappataci o febbre dei tre giorni.* (Lavori della Soc. Ital. di Pat. Esot., IV Riunione tenuta a Messina il 27-28, VI, 1914. Tip. Moderna. Roma, 1914). — **G. Spagnolio.** *Sulla sindrome della febbre dei tre giorni.* (Ibidem): Monografie sul pappataci dobbiamo a Grassi, Newstead, Birt, Roubaud, Maret ed altri. In Italia pubblicarono pregevoli contributi: A. Gatto, Fr. Sarlo Bisogni, M. De Luca, G. Castro, G. De Gaetani Giunta, Stefanelli, Ercolani, Lacava, Giugni ed altri. A Liverpool il Dott. Seidelin, pubblica la letteratura della febbre dei tre giorni nel *Yellow-Fever-Bulletin*.

Febbre gialla.

(*Febbre amarillica - Vomito nigro*).

Definizione. — La febbre gialla è una malattia infettiva acuta, caratterizzata da febbre con inizio brusco ed a tipo remittente, da itterizia e da vomito nero. Endemica in alcune regioni tropicali, si diffonde in maniera epidemica sopra intere popolazioni. È provocata da un virus che viene trasmesso dal malato al sano a mezzo di una particolare zanzara, « *Stegomya fasciata* », che rappresenta l'ospite intermedio.

Storia della malattia. Focolai d'origine e focolai endemici della febbre gialla. — Le prime notizie della malattia riguardano i Caraibi, popolo delle Antille, che la temevano grandemente e che, riguardandola come trasmissibile, bruciavano quanto aveva appartenuto ai malati. Nel Messico, alle prime penetrazioni di Europei, la malattia era presente, poichè alcuni ne vennero colpiti. Sul finire del secolo XVII essa si diffuse alla Martinica, dove però non divenne endemica. Pym ha raccolto dei documenti dai quali risulterebbe che la febbre gialla sia stata trasportata in America dai negri dell'Africa Occidentale. Contro questa ipotesi starebbe il fatto che mai si ebbero casi od epidemie negli Europei che per ragioni di commercio toccarono coi navigli i porti dell'Africa Occidentale. Ma dalle recentissime osservazioni di Boyce risulta che esistono focolai endemici di febbre gialla non solo sulla costa, ma anche nell'interno. Infatti è certo che a Sierra Leone, Fernando Po, San Paolo di Loanda la malattia è stata osservata, come è pur sicuro che parecchie diffusioni epidemiche ebbero origine da queste regioni, ed anche dalla Gambia. Focolai endemici si sono osservati nella Costa d'Avorio e Gabon, ed il fatto di tre grandi epidemie che si sono verificate nel Grand Bassam ed il manifestarsi o l'essere presente la malattia in alcune regioni dove non si era sino a qui sospettata, impongono di non ritenere il problema dell'origine primitiva come di già risoluto. Il fatto che la « *Stegomya* » venne trovata nei paesi in discorso, aggiungerebbe valore al dubbio espresso dagli autori inglesi, della origine africana della febbre gialla. Però gli storici più accreditati affermano che la malattia ha avuto ed ha ancor oggi il suo centro maggiore nelle coste del Messico, ed è da questo che si diffuse a forma epidemica nelle altre parti dell'America del Sud, dell'Equatore e del Nord e nell'Europa, come diremo fra breve.

Focolaio endemico, primitivo forse, certo il più importante, è quello delle Grandi Antille, dove la febbre gialla è in permanenza. Le Dantec ha qualificato questo focolaio ad *endemicità continua*, per distinguerlo da altri *secondari* ad *endemicità intermittente* e che sarebbero i seguenti: le Piccole Antille, il Venezuela, la Guiana, il Brasile (America), Sierra Leone e la Gambia (Africa Occidentale).

Il fatto che la « Corrente del Golfo » tocca le coste di quella parte dell'America e dell'Africa Occidentale dove la malattia è endemica, portò a considerare se essa avesse qualche parte nella genesi delle epidemie, molto più che sembrava assodato che quando l'epidemia cessava sulle coste del Messico od alle Antille, esplodeva invece in punti della costa occidentale d'Africa toccati dalla Gulf Stream. Però un più attento esame mostrò che questa altalena veramente non esiste.

La comparsa periodica delle epidemie riceve una sufficiente spiegazione dal modo come esse si generano nei focolai endemici. Si è infatti osservato: 1° che le epidemie presentano il massimo d'intensità nei mesi caldi; 2° che esse mostrano differente intensità; 3° che esplodono principalmente quando sono frequenti gli acquazzoni e i grandi calori e che pure si osservano negli anni nei quali le piogge sono abbondanti. Lo sviluppo della epidemia avrebbe quindi nelle speciali condizioni metereologiche annuali la sua prima causa. I venti caldi che provengono dall'Equatore sembra che ne favoriscano la diffusione nelle regioni che essi attraversano.

Diffusioni epidemiche della febbre gialla. — La febbre gialla dai focolai endemici si diffonde soprattutto a mezzo dei navigli mercantili. Di qui il nome di *fièvre matelotte* che le dettero i francesi nei primi casi che si osservarono, poichè ne erano colpiti i marinai. Quando una nave parte da una città della costa del Messico con casi di febbre gialla, c'è la possibilità che il virus o con un marinaio, o con un passeggero, o colla « *Stegomya* » sia imbarcato e trasportato nelle vicine regioni o nei continenti. Lo dimostrarono le diffusioni che si ebbero: 1° in *America*. Dalle Antille come dalle coste del Messico a mezzo dei navigli mercantili essa si è diffusa:

a) all'*America del Nord*: si ebbero notevoli epidemie a Nuova York, al Canada; b) all'*America Centrale* coi navigli che risalgono i grandi fiumi ed il Mississippi soprattutto; c) all'*America del Sud*: si ebbero notevoli epidemie a Montevideo e Buenos Ayres e di qui per i grandi fiumi (Rio delle Amazzoni) fino all'interno del Continente. La costa Ovest venne colpita per diffusione della malattia da Panama ed Havana;

2° in *Africa*. La esistenza di focolai endemici, come precedentemente scrivemmo, è certa tanto alle coste che nell'interno. Boyce li ha messi in evidenza nell'Africa Inglese e ne ha descritto delle epidemie;

3° in *Europa*. Le nazioni che furono colpite sono quelle che hanno più attivi scambi commerciali colle Antille e col Messico. Per ragioni di frequenza si devono annoverare:

a) la *Spagna* ed il *Portogallo*: la più micidiale delle epidemie fu quella di Cadice nel 1800 (già se ne era osservata una nel 1730); poi quella di Barcellona nel 1821, che si diffuse poi a tutta la Spagna,

forse a causa delle feste che si celebravano per la Costituzione spagnuola. A Lisbona nel 1857 l'epidemia colpì 18,000 individui e si ebbero più di 5000 decessi. La malattia venne importata dall'America (Havana, Vera Cruz, Rio Janeiro); b) l'*Inghilterra*: qui si ebbero piccole epidemie a Southampton, Falmouth e Swansea (1864): casi importati si hanno, si può dire, quasi ogni anno; c) la *Francia*: si osservarono piccole epidemie nei porti di Brest, le Havre, Pauillac: fece molte vittime quella che si osservò nel 1861 a Saint Nazaire: nel 1908 qui se ne osservò una seconda (11 casi e 7 decessi); d) l'*Italia*: una prima volta a Livorno 1804, ma fu modica per intensità e durata. Una seconda su una nave da guerra, la *Lombardia* (che proveniva dalle coste del Messico).

Nel rispetto della divisione geografica e della origine le epidemie si possono dividere in:

1° *endemo-epidemie*: sono quelle che si sviluppano nei focolai endemici nei quali l'agente di trasmissione, la «*Stegomya fasciata*», ha il suo *habitat* naturale;

2° *epidemie d'importazione*: che si osservano nei paesi dove abita la «*Stegomya*». Questa si infetta dai casi importati e diffonde la malattia. Così ad esempio si spiegano le epidemie nel centro della Spagna (Madrid) dopo che la malattia era scoppiata nel porto di Barcellona;

3° *epidemie di lazaretto*: sono quelle circoscritte ai casi che si sono tolti da un naviglio infetto e che non si diffondono perchè nella località manca la «*Stegomya*».

[L'avvenuta apertura del canale di Panama determinando un transito, che sarà relevantissimo, di navigli mercantili attraverso a regioni dove regna endemica la febbre gialla, ha messo sull'attenti le principali nazioni commerciali e fra queste l'Inghilterra. I medici inglesi si sono preoccupati del pericolo che può nascere nel caso che il virus sia portato in regioni dove la *Stegomya* vive ed è numerosissima. Per citare un esempio dirò che la Commissione inglese per lo studio della Malaria e del Kala-Azar nell'India ha proposto di procedere all'esterminio della *Stegomya*, allo stesso modo come si fa per le zanzare malarigene].

Etiologia e patogenesi. — Vennero ritenuti elementi generatori della malattia i germi seguenti: il criptococcus xantogenicus, la peronospora lutea, il micrococcus versatilis, il tetragenus febris flavae (Finlay), il bacillus icteroides (Sanarelli).

Però i lavori di controllo istituiti su questi microrganismi hanno dimostrato la mancanza di un costante rapporto causale colla febbre gialla. Essi vennero fatti dalla Commissione che il Governo americano inviò a Cuba nel 1881 e composta di Reed, Agramonte, Carrol e Lazear. Le ricerche preliminari fatte dalla Commissione furono dirette all'emocultura nei diversi e più svariati mezzi nutritivi. Nessun bacte-

rio si sviluppò in 18 casi sottoposti ad esame. Data la negatività del reperto la Commissione, spinta dalle insistenze di Finlay che incolpava il *Culex fasciatus* nella genesi della malattia, diresse le sue ricerche su questo insetto. Essa cominciò anzitutto dall'istituire ad un miglio di distanza della città di Quemados un campo sperimentale dove venivano inoculati con sangue preso da malati di febbre gialla, gli emigranti spagnoli e americani che si offrivano spontaneamente, e così essa potè subito dimostrare:

1° che l'agente generatore della febbre gialla esiste nel sangue del colpito solo i primi tre giorni della malattia (1);

2° che esso appartiene alla categoria dei virus invisibili: non svelabile con le culture, nè colle comuni colorazioni.

Se si estrae sangue dalla vena di un malato nei primi tre giorni di malattia, se ne libera il siero e lo si inietta in un sano, si sviluppa la malattia. Se il siero viene scaldato a 55° per due minuti non è più infettante. Che in esso stia un virus filtrabile, lo dimostrò questo esperimento. Si diluì una determinata quantità di siero di sangue amarillico con altrettanta acqua sterilizzata e si filtrò con bugia di Berkefeld. Un centimetro cubo del filtrato venne inoculato in tre soggetti, due dei quali dopo una incubazione normale presentarono i segni clinici della infezione.

3° l'agente di trasmissione del virus è la *Stegomyia fasciata*: essa si infetta se nei primi tre giorni di malattia punge l'infermo, e non diviene a sua volta infettante che dopo dodici giorni da quello nel quale ebbe ad infettarsi. Per quanto tempo rimanga capace d'infettare non sappiamo ancora con sicurezza, ma si ritiene che il limite possa oscillare dalle otto alle nove settimane (2).

Sulla infettabilità più o meno rapida delle *Stegomye* esercita influenza la stagione: durante quella secca l'infezione avviene dopo 18 giorni, mentre in quella umida già dopo dodici. Entro questo periodo esse non sono infettanti, poichè il virus è in incubazione;

4° Un attacco di febbre gialla prodotta da puntura di *Stegomyia* infetta rende immuni contro l'inoculazione di prova fatta con sangue di colpito dalla febbre gialla.

L'infezione quindi una volta subita e vinta conferisce potere di immunità;

5° Gli effetti o indumenti di malati non esercitano alcuna influenza nella diffusione della malattia.

I medici della Commissione americana dedussero questa conclusione da esperimenti assai rigorosi;

(1) Questa affermazione non ha oggi il valore assoluto di qualche tempo fa. Uno dei principali oppositori è Seidelin.

(2) Lazear, membro della Commissione, morì vittima della malattia inoculata dalla *Stegomyia* che si era infettata nell'Ospedale di isolamento.

6° La febbre gialla viene eliminata colla distruzione delle *Stegomye* e coll'evitare con mezzi meccanici la loro puntura.

Queste affermazioni ebbero conferma dalle ricerche fatte al Brasile da Ribas, Lutz, Barreto, Barras, Rodriguez, dell'Ospedale d'isolamento di San Paolo; da quelle fatte a Vera Cruz da Barker, Beyer e Pothier; come infine da quelle istituite dalla Commissione francese a Rio de Janeiro e costituita da Marchoux, Simond e Salimbeni e da molti e molti altri osservatori degni della fede maggiore. La *Stegomya* fasciata è adunque l'ospite intermedio del virus della febbre gialla. Quale sia questo germe non si sa ancora ma si suppone che debba essere di natura protozoica. Sotto questo rapporto sono veramente importanti le ricerche che da parecchi anni sta compiendo Seidelin della Scuola di malattie tropicali di Liverpool. Egli avrebbe osservato durante l'intero decorso della malattia la presenza entro i globuli rossi di corpi molto piccoli con protoplasma bene evidente e con uno o due granuli cromatici. Rassomigliano alle Babesie ma sono più piccoli (Vedi tav. I). Sono molto rari, ma eccezionalmente possono essere numerosi (30-40 in un preparato di sangue). In vivo si vedono nel sangue periferico e possono anche presentarsi liberi nel plasma del sangue. Nel cadavere furono trovati nelle sezioni del rene, del fegato e di altri organi. Che questi corpicciuoli rappresentino un protozoo in rapporto colla malattia Seidelin non ne dubita, prima di tutto perchè il loro reperto è presente in quasi tutti i casi esaminati; secondo perchè non furono trovati in nessun'altra malattia febbrile, e terzo perchè fu possibile metterli in evidenza anche nei casi di febbre gialla di mite gravanza ed a forma abortiva. Seidelin ha chiamato questi elementi: *paraplasma flavigenum*. Anche in recenti ricerche a Jucatan egli ha confermato con reperti anatomo-patologici le sue osservazioni. Scott, Macfie, Johnston hanno osservato il paraplasma in molti casi di febbre gialla. Però sono apparsi lavori di Agramonte (Cuba) che negano a questo parassita ogni importanza patogenetica. Nelle *Stegomye* infette non sembra sia stato trovato; viceversa si troverebbe in altre malattie infettive ed in fase di convalescenza. Low e Wenyon poi avrebbero veduto un identico reperto nel sangue delle cavie sane, ma Seidelin ha di recente fatte solide obiezioni a quanto essi hanno sostenuto.

Quanto al serbatoio del virus Balfour avrebbe nel passato anno additate le scimmie selvagge, ma Low ha dimostrato insostenibile una tale affermazione.

Epidemiologia. — La diffusione, in maniera epidemica, della febbre gialla, avviene a mezzo della *Stegomya*. In tutte le regioni nelle quali la infezione si osserva (Africa, America) essa è presente. Così quando si sviluppa in regioni Europee si trova che vi fu importata e che qui si diffuse perchè fra gli insetti della regione la *stegomya* è dif-

fusa. Però si è fatto notare che in talune epidemie mancherebbe un preciso rapporto fra il grande numero dei casi ed il numero delle stegomye (Ronald Ross). Questo fatto ha sollevato or sono due anni una viva discussione fra alcuni Tropicalisti inglesi, ma non ha avuto una soluzione definitiva.

Dal punto di vista epidemiologico pure non sono ancora stati sufficientemente spiegati i casi di epidemie isolate e nelle quali si è potuto escludere che un individuo sia venuto da luoghi infetti ed abbia trasportato con sè il *virus*. Si è ammesso che tra uno scoppio di casi e l'altro vi siano casi lievi o lievissimi che non furono diagnosticati e che hanno costituito il serbatoio del *virus*. Ma questa ipotesi non è stata accolta con generale consenso. Anzi Manson fu il primo a sospettare che il *virus* della febbre gialla potesse essere assunto da altri animali e Licéaga ha espresso il pensiero che la stegomya possa infettarsi in maniera diversa da quella del succhiare l'uomo infetto. In altri termini dovrebbe ammettersi, come per altre malattie, che vi siano animali che possono portare il germe amarillico. Però noi non abbiamo la più lieve indicazione al riguardo. In Jucatan si è additato il bestiame in qualche caso, ma si verificò trattarsi di una infezione data dalla Babesia (Harald Seidelin). Balfour additò le scimmie selvagge.

D'altra parte è bene rilevare che se il *virus* avesse oltre all'uomo altri serbatoi, l'infezione dovrebbe essere assai più frequente di che non sia, e ne sarebbe in tal modo resa più difficile la profilassi. Il fatto che in quelle regioni nelle quali si è potuta fare con rigore la difesa contro la Stegomya la infezione amarillica si è ridotta al *minimum* porta a ritenere ancora più attendibile la vecchia ipotesi, che cioè in un focolaio endemo-epidemico siano i casi lievi o lievissimi, e non facilmente diagnosticabili, la fonte degli scoppi epidemici (Boyce). Non si possono d'altro canto dimenticare alcuni esperimenti i quali condurrebbero a pensare alla trasmissione ereditaria del *virus* nelle stegomye e che sembrerebbe un fatto accertato questo, che se esse succhiano acqua zuccherata dove furono triturate delle Stegomye infette, cadono infette.

Immunità e recettività delle razze umane di fronte alla febbre gialla.

— Gli studiosi della malattia hanno potuto compiere ricerche interessanti su questo punto e giungere alle seguenti conclusioni:

1° la immunità è in rapporto diretto colla pigmentazione della cute; i negri, i creoli, non sono colpiti dalla infezione: quelli a pelle gialla e bianca lo sono;

2° la immunità si acquista dopo un primo attacco della malattia: ciò è dimostrato dalla esperienza e dalla prova sperimentale nell'uomo;

3° *la immunità viene acquisita abitando per molto tempo in località dove regna endemica la malattia.*

E' un fatto questo che risulta da una larga esperienza. Si è supposto, e molto logicamente, che tale immunità venisse acquistata in conseguenza di attacchi lievi della malattia, di attacchi abortivi. Il lungo soggiorno rende immuni.

Cause predisponenti. — Durante la stagione delle *piogge* esplodono le epidemie che sono più micidiali negli effetti di quelle che si verificano nella stagione secca. Anche i *venti* esercitano la loro influenza sinistra e sono quelli caldo-umidi in ispecie che soffiano nei dintorni dell'Equatore, e che si diffondono dal sud, sud-ovest e sud-est per le Antille, per il Messico e la Guiana e dal nord-est e nord-ovest per il Brasile. *La temperatura calda* favorisce il diffondersi della malattia: quando essa discende al disotto del 18° la malattia cessa. (Di qui il consiglio ai comandanti dei navigli mercantili di dirigersi ai luoghi temperati e freddi se hanno casi a bordo). *L'età* ha una decisa influenza sulla malattia. La prima infanzia ne va meno colpita e la sindrome è meno complessa, e meno letale assai che negli adulti. Anche l'età senile conferisce una relativa immunità. Tutte le *professioni* e *mestieri* che espongono all'azione del sole o del calore artificiale predispongono alla infezione, o per meglio dire, questo ne abbrevia il periodo d' incubazione.

Sintomatologia. — Varia colla variabilità veramente notevole del virus che provoca la malattia. Da un grado di malignità estrema per la quale può intervenire la morte in capo a 36-48 ore, ad un lieve imbarazzo gastrico febbrile, vi è tutta una gradazione di intensità quale si verifica in ogni epidemia di malattie infettive. Ma vi è però una forma che domina le altre e che esprime con la sua frequenza la caratteristica e la gravità del genio epidemico, ed è quella che evolve in due periodi regolari emergenti dal modo di decorrere della temperatura febbrile, la quale in un dato momento della evoluzione degli altri sintomi si abbassa in maniera più o meno rilevante per risalire quasi subito o dopo breve tempo. E' questa forma che deve essere descritta perchè il lettore abbia il quadro clinico al completo, che, appunto dal comportamento della febbre, può essere diviso in:

- a) *primo periodo o periodo infiammatorio;*
- b) *secondo periodo o della ripresa febbrile.*

(Secondo alcuni però la remissione della temperatura che separa i due periodi non è fenomeno tale da far dividere la sindrome in due fasi, ma sono pochi gli oppositori).

Prima di passare a tratteggiarla dobbiamo accennare al *periodo di incubazione*.

Questo non sarebbe, per durata, inferiore ai due giorni e supe-

riore ai sei in via ordinaria, ma si sono anche accertati casi, estremamente rari però, nei quali l'incubazione avrebbe sorpassato questo tempo. Ciò sarebbe convalidato da quanto ha osservato la Commissione francese, che cioè sperimentalmente la malattia si è sviluppata dopo dieci giorni. Durante questo periodo il colpito o non presenta sintomi di sorta così che la febbre è una brusca sorpresa, oppure presenta un leggero malessere, un po' di stanchezza e lieve cefalea.

Primo periodo od infiammatorio (o congestizio). — La infezione si rivela con febbre la quale inizia o con un brivido intenso e non di

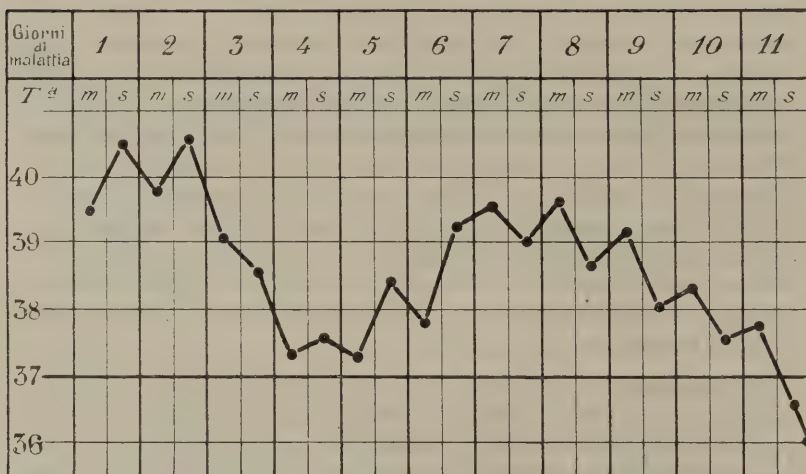


Fig. 5. — Tracciato termico della febbre gialla.

lunga durata, o con brivido lieve: la temperatura sale rapidamente a 40°-41°. Il polso diviene d'un subito frequente raggiungendo le 100 e 110 battute al minuto: le respirazioni pure aumentano di numero. Alla febbre seguono immediatamente tre sintomi caratteristici:

1° una *rachialgia* intensa ai lombi dai quali si diffonde ai due ipocondrii ed agli arti inferiori. E' certamente dovuta ad uno stato iperemico delle meningi spinali;

2° la *facies* detta anche *amarillica*: caratterizzata da una viva accensione del volto, specie ai pomelli che appaiono di un rosso acajou; gli occhi sono splendidi ed umidi, le congiuntive iniettate, le *pupille dilatate con manifesta fotofobia*. L'impressione che si riporta dal vedere molti malati è tale da far assumere la sicurezza della diagnosi in caso di epidemia. Accompagnano questo aspetto della faccia, dei sintomi subiettivi di una intensità varia: cefalea frontale con

Periodo di remissione. — La febbre alla sera del 3°, o 4° giorno spontaneamente si abbassa ed i sintomi che ne formano il corteo pure si modificano: si calmano i dolori e specialmente cede il penoso senso di rachialgia che affligge i poveri infermi, i quali provano una sensazione di benessere così da ritenersi avviati alla guarigione. Ciò non è poichè la febbre nuovamente riprende e questa volta con nuovi sintomi:

1° *l'itterizia*, che si manifesta colla colorazione gialla delle sclerotiche prima e della pelle poi, mentre le urine si caricano di colore;

2° *il vomito nero*: le materie vomitate non sono più come quelle del primo periodo, ma colore fondata di caffè o nero. La modificazione avviene a gradi; di solito non si ha subito il vomito nero, ma compariscono fiocchi bruni nel sedimento del vomito che poi aumentano così da far apparir nero il liquido espulso con essi. Solo eccezionalmente si hanno delle vere gastrorragie con sangue schietto. La sostanza nera non è che la sostanza colorante del sangue che ha subito la influenza del succo gastrico.

Come si ha emorragia gastrica così si hanno emorragie intestinali, nasali, gengivali, buccali e cutanee (a guisa di porpora).

3° *Uno stato adinamico*, che varia d'intensità secondo i casi e che può anche essere preceduto da uno stato di eccitazione con vaniloquio e delirio. I malati si presentano immobili nel loro letto, collo sguardo incerto, con coscienza alquanto obnubilata. Essi ricordano il quadro dei tifosi gravi. Le urine sono diminuite in questo periodo, contengono pigmenti biliari ed albumina.

Il periodo può durare da pochi giorni a qualche settenario se intervengono complicazioni (da parte dell'intestino ecc.).

4° *Polso tardo*: quasi col comparire dell'itterizia il polso si modifica nella frequenza tanto che anche quando la temperatura è alta, decisamente febbrile, il polso discende a 70-60 al minuto. Il rallentamento del polso è dovuto all'influenza dei sali biliari da un lato, e della lesione gastrica dall'altro, poichè è noto che in talune affezioni gastriche si osserva bradicardia od aritmia.

Sangue: presenta diminuzione notevole dei globuli rossi e dell'emoglobina. Si nota talvolta presenza di normoblasti. I leucociti sono in aumento (fino a 20000). La coagulabilità del sangue è diminuita: nei casi gravissimi fu constatata ammoniemia.

Decorso, durata ed esito. — Nei casi benigni la malattia non presenta complicazioni di sorta ed ha esito favorevole.

La *durata* in quelli benigni assai, dura solo per il primo periodo: nei casi di media gravità circa dieci giorni e la cessazione, nei casi favorevoli, avviene per lisi e con diarrea e sudori profusi.

L'*esito* è assai spesso letale e la morte può avvenire:

1° per uremia dispoica: è questo il caso più frequente; 2° per

paralisi cardiaca (miocardite degenerativa); 3° per grave emorragia intestinale che può complicare quella gastrica; 4° per paralisi labio-glosso-faringea.

Forme cliniche. — Si sono distinte le seguenti:

a) *abortiva*: la sindrome è per intero quella del periodo primo od infiammatorio: cioè febbre, rachialgia e dolori epigastrici. La febbre cade al terzo o quarto giorno.

b) *fulminante*, in questa tutti i sintomi sono assai intensi; alla iperpiressia si associa una rachialgia straziante, un vomito incoercibile che dopo 36 ore circa è nero, e v'è comparsa precoce della itterizia. La morte avviene dal 2° al 3° giorno.

c) *comune*: in questa si hanno i sintomi nella successione che abbiamo data descrivendo la sindrome dell'infezione. Di questa forma si sono descritte cinque varietà cliniche: a) regolare; b) colerica; c) uremica; d) emorragica; e) tifoide. Le ultime quattro traggono dal sintomo o dalla sindrome predominante la loro fisionomia clinica.

d) *anormale*: di questa se ne sono distinte due varietà:

a) *ambulatoria*, nella quale i colpiti per un tempo più o meno lungo non provano debolezza e malessere tali da costringerli al riposo, ed a mettersi a letto. Però può avvenire che d'un tratto il quadro clinico si aggravi e possa essere letale.

b) *coleriforme*, in questa, nel periodo terminale, si determina una violenta diarrea simile alla colerica, che è causa di morte.

Anatomia patologica. — *Aspetto del cadavere.* Si presenta colla cute itterica e con macchie emorragiche: la congiuntiva è fortemente gialla. Non sempre tale colorito cutaneo è presente (Conte, Alvarenga ed altri). Dalla bocca si osserva in più di un caso fluire un liquame nerastro.

Apertura del cadavere. La colorazione itterica spicca nel tessuto adiposo e sulle superficie sierose. Se nelle cavità interne si raccolgono trasudati od essudati liquidi, questi presentano un colorito giallognolo pronunziatissimo: nelle raccolte pericardiche principalmente (Seidelin).

Le lesioni morbose si riscontrano principalmente nell'apparato digerente e glandule annesse.

Apparato digerente. La mucosa della lingua e quella del palato, coperte di sostanza nerastra, presentano un colorito giallo-cupo o bruno-livido. La mucosa esofagea si presenta iperemica ed in qualche caso con macchie emorragiche (Seidelin). Lo stomaco contiene liquido che è quasi sempre nero, oppure rarissimamente giallastro ed avente in sospensione piccoli grumi nerastri. In rari esempi si trova sangue schietto (Blair, Béranger, Ferand); la reazione del contenuto gastrico è, di solito, acida (Seidelin). La mucosa si presenta lesa specialmente in prossimità del cardias: qui sono più evidenti le lesioni le quali vanno

mano mano digradando coll'avvicinarsi alla regione pilorica. La regione del cardias presenta la mucosa tumefatta, edematosa, con punti emorragici numerosi e delle vere suffusioni emorragiche che nei casi gravissimi, sono anche presenti nella zona pilorica ed associate ad erosioni superficiali della mucosa od a vere ulcerazioni. Nelle sezioni si riscontra una disepitelializzazione più o meno estesa, dilatazione dei vasi ed infiltrazione emorragica nelle maglie della mucosa. La sottomucosa e la muscolare non presentano lesioni. La mucosa del *duodeno* appare ricoperta di catarro, assai tumefatta e congesta, di colore lampone con qua e colà emorragie. I follicoli appaiono tumefatti e come sporgenti, specie *all'ileo* che può presentarsi vivamente iperemico (Seidelin). Nel lume dell'intestino tenue si può trovare lo stesso liquame nerastro che si trova nello stomaco. Così nel crasso. Le sezioni microscopiche mettono in rilievo una disepitelializzazione superficiale, una viva congestione vasale con infiltrazione leucocitaria della mucosa: nelle glandole si osserva una degenerazione grassa incipiente dell'epitelio. Il *fegato* si presenta di volume e peso presso a poco normale, di colorito bruno pallido, o color caffè e latte, o colore di pelle di camello, di gomma gotta, di foglia morta, di fegato d'anitra. La capsula del Glisson può presentare, nei casi gravi, emorragie circoscritte. Al taglio il viscere si presenta di consistenza molle, di aspetto rosso-giallastro pallido: il coltello si presenta spalmato di grasso. Le vene centrali del lobulo sono ripiene di sangue. Nelle sezioni del parenchima si notano questi due fatti: *a*) una infiltrazione leucocitaria più o meno evidente; *b*) il pigmento biliare in quantità più o meno considerevole entro il tessuto epatico. (E' ancora incerto se esso abbia origine epatica, data la grave lesione cellulare del viscere). All'esame microscopico si constata: *a*) una degenerazione grassa delle cellule ed in talune una vera necrosi: le cellule stesse non si vedono più perchè ridotte ad un vero detrito granulare: anche i capillari sono appena riconoscibili; *b*) in taluni gruppi cellulari la necrosi ialina appare manifesta; *c*) nel territorio della Porta le cellule sono meno alterate ed i vasi capillari possono come quelli delle vene centrali essere occlusi per tumefazione acuta dell'endotelio vasale. Le *vie biliari* sono integre. La cistifellea contiene una piccola quantità di bile intensamente gialla, densa, mucosa. Solo eccezionalmente è distesa e ripiena di bile e sangue tra loro commisti (Seidelin). Il *pancreas* si presenta, spesso, un po' aumentato di volume, di colorito pallido e di consistenza molle. In questo caso si riscontrano segni di degenerazione adiposa delle cellule che può giungere fino alla necrosi (assai raramente) ed anche delle piccole emorragie.

Il *rene* appare ingrossato e più o meno vivamente iperemico. Al taglio la capsula si toglie facilmente ed il parenchima renale presenta o una iperemia uniforme, oppure si ha un distacco fra la sostanza

corticale e la midollare, la prima apparendo di un colore grigio-pallido. All'esame microscopico spiccano le note di una nefrite acuta, con intensa degenerazione del parenchima. Nella capsula del Bowman si può constatare, colle anse vascolari iperemiche, uno stravasamento emorragico nello spazio capsulare: gli epiteli dei glomeruli sono atrofici. L'epitelio dei tubuli o appare semplicemente tumefatto, oppure con manifesta degenerazione grassa: eccezionale il reperto di una proliferazione nei tubuli, che si presentano dilatati e ripieni di coaguli albuminosi, di epiteli degenerati e di sangue alterato. I capillari vicini sono vivamente congesti. La mucosa della *pelvi renale* si presenta iperemica e con piccole emorragie; gli ureteri leggermente iperemici; talvolta lo è pure la mucosa vescicale. Le *capsule surrenali* presentano degenerazione grassa.

6° *Milza* di solito normale: eccezionalmente iperemica.

Apparato circolatorio. — Il cuore si presenta sfiancato e flaccido. Frequenti le piccole emorragie sotto-pericardiche ed eventuali quelli sottoendocardiche. Il miocardio è meno consistente e facilmente lacerabile alla pressione e presenta qua e là macchie giallastre. All'esame microscopico si è osservata una infiltrazione adiposa delle fibre muscolari. Le valvole sono integre. Nessuna lesione dell'intima dei vasi.

Apparato respiratorio. — Si notano emorragie sottopleurali e congestioni vasali alle basi polmonari di natura ipostatica.

Sistema nervoso centrale: di rado iperemia delle meningi e della sostanza nervosa.

Sangue: presenta polinucleosi con oligocito - ed olicromemia. Nel siero del sangue stanno pigmenti biliari.

Complicazioni. — Oltre a quelle che sono comuni a tutte le malattie infettive dei paesi caldi: ascessi, foruncoli, gangrena delle dita, dello scroto, dissenteria, ecc., si debbono segnalare le seguenti;

1° la *nefrite cronica* che segue a quella acuta e che è di assai difficile guarigione; 2° l'*invaginamento intestinale* in periodo di convalescenza, alle volte mortale; 3° nelle donne: *emorragie uterine* ed *aborti*.

Diagnosi differenziale. — Il quadro clinico della febbre gialla può essere confuso con quello delle seguenti malattie:

1° *Malaria*; però solo quando si tratti di forme febbrili a tipo subcontinuo. Per eliminare l'equivoco basta ricordare che nella malaria la milza si tumefà sin dal primo attacco febbrile e che il chinino prontamente la modifica o la fa sparire. Quando siamo alla «perniciosa» allora il quadro dei sintomi si accresce con la comparsa del vomito, ma si nota subito che questo non è nero. Non si vede comparire l'itterizia.

2° *Febbre emoglobinurica*. In questa forma morbosa il tipo febbrile, spesso intermittente, è accompagnato da ematuria che non si osserva nella febbre gialla, nella quale il fegato presenta una tumefazione ed una sensibilità al palpamento e spontanea, che, di solito, mancano nella febbre emoglobinurica.

3° *Atrofia giallo-acuta del fegato*. La sindrome di questa affezione presenta punti di contatto con la febbre gialla sia nella sindrome come nelle lesioni anatomiche (nefrite acuta, lesione del miocardio, degenerazione grassa del fegato, emorragie, ecc.). Ma se ne differenzia clinicamente:

a) perchè non si accompagna a febbre elevata e solo rarissime volte a lieve movimento febbrile; b) perchè se vomito esiste non è mai nero; c) perchè il fegato si riduce notevolmente di volume; d) perchè le emorragie cutanee ed interne sono assai rare.

4° *Malattia di Weil*. La sindrome di questa infezione può solo nei casi gravissimi e letali mettere in imbarazzo per il diagnostico. Ma su taluni sintomi si può fare sicuro assegnamento per la diagnosi differenziale. Anzitutto sul vomito nero che non compare mai nell'ittero febbrile di Weil e sulla tumefazione della milza che è presente in questa affezione e specie nelle forme gravi.

5° *Epatite acuta* (1° periodo o fase congestizia del fegato dissenterico). In questa forma il fegato è grosso e spontaneamente dolente, il vomito nero manca e vi è tutta una sindrome intestinale grave che precede la lesione epatica.

6° *Avvelenamento acuto da fosforo*. In questa gravissima affezione il dolore epigastrico è veramente intenso. Sebbene non manchi il vomito (vomito di sangue) pure risalta subito il fatto che non vi è febbre e che il fegato si riduce rapidamente nel suo volume.

La possibilità di equivocare con l'avvelenamento acuto da arsenico, e da sublimato corrosivo, con la gastroenterite acuta, e con la ulcera dello stomaco è così remota che non abbiamo creduto di accennare ai più palmari caratteri differenziali.

Prognosi. — Gli elementi per un giudizio prognostico sono molteplici:

1° Il genio epidemico dominante.

2° L'incoercibilità del vomito ed il vomito nero: di solito questo è cattivo segno prognostico.

3° Il modo di comportarsi del fegato e del rene: se l'itterizia è intensa, e soprattutto le urine povere di urea e molto ricche di albumina e poi decrescono fino all'anuria, allora la prognosi è pessima.

4° Una sensazione esagerata di fame in mezzo ad un quadro clinico molto grave è pur segno di prossima fine.

5° La tendenza all'alcool precedente alla malattia: questa è condizione che aggrava assai la prognosi.

6° La esistenza di malattie in atto o di stati di debolezza e di anemia: come in tutte le infezioni.

La sensazione di euforia che presentano gli infermi specie nel passaggio dal primo periodo al secondo, non ha valore di sorta: anzi è spesso fatalmente ingannatrice.

Bisogna essere guardinghi nel giudizio specie nel secondo periodo o di remissione perchè la comparsa del vomito nero è segno di pessima prognosi.

Mortalità. — La mortalità varia col genio epidemico: al Senegal nel 1878 si ebbe il 94 % di morti; in quella del 1900 il 45 %; nella Guiana nel 1835 il 45 %. Nei casi più favorevoli dal 16 al 27 % di morti. In genere la malattia è più grave al Senegal che alle Antille.

Profilassi. — Questa deve avere il suo fondamento non solo nella lotta al vettore del *virus* invisibile generatore della malattia, la *stegomya*, ma anche nell'isolamento di colui che ne viene colpito.

Le misure devono essere dirette:

1° a distruggere le zanzare; 2° a impedire che il malato venga punto; 3° a proteggere l'uomo sano dalle loro punture.

Le misure profilattiche debbono anzitutto dirigersi alla *stegomya*, zanzara che presenta dei caratteri anatomici particolari, comuni al maschio e alla femmina, e caratteri differenziali di sesso.

La femmina (3-4 mm. l.) che è quella che inocula il *virus*, presenta antenne nerastre con anelli pallidi; palpi brevi, neri, ma l'ultimo articolo è bianco alla base e al vertice; i due artigli anteriori e i due posteriori non hanno denti (come nel maschio).

Nei paesi tropicali ed anche in quelli paratropicali la *stegomya* si trova prevalentemente nei centri abitati (case). Fu trovata anche nei navigli mercantili. Essa subisce l'influenza della temperatura ambiente. Dalle osservazioni di Finlay che fu primo a vedere in questo insetto il veicolo del *virus amarillico*, risulta:



Fig. 7. — *Stegomyia fasciata* notevolmente ingrandita.

a) che alla *temperatura* da 9^{ma} 16^o la zanzara intorpidisce, e che al disotto di 9 gradi muore; b) che diviene inerte e che muore a 43^o.

Essa subisce anche l'influenza dell'*altitudine*. Venne sperimentalmente studiata con diminuzioni di pressione ad arte prodotte. Risulterebbe da esse che l'insetto resiste a pressioni diminuite corrispondenti a 2000 metri di altitudine. Però è da considerare che la temperatura fredda che si ha a tali altezze esercita maggiore influenza che non la diminuzione della pressione. Si sono osservate epidemie di febbre gialla fino a 1730 metri sul livello del mare. La *Stegomya* fu trovata in tutti i paesi dove la malattia si è osservata.

1^o *Lotta contro la Stegomya*. Si deve tenere presente che la zanzara non vola lontano, depone le uova nell'acqua dei barili, delle secchie, dei pezzi di vasi, degli smaltitoi e degli stagni senza scolo. Quindi è bene:

a) spargere petrolio sull'acqua degli stagni, o fare bonifiche; b) distruggere i recipienti dove la *Stegomya* vive; c) fare entrare vapori di zolfo e di aldeide formica o di piretro nelle stanze delle abitazioni dopo averle chiuse ermeticamente.

2^o *Difesa dell'uomo infermo*: occorre isolare gl'infermi fin dai primi casi, in ospedale largamente provveduto di reti metalliche alle finestre e porte e di zanzariere.

3^o *Difesa dell'uomo sano*. Per ottenerla si deve: a) fare uso larghissimo di zanzariere ed applicazioni di rete metallica alle finestre; b) denunciare i casi infetti; c) dopo il decesso, fare la inumazione rapida con calce viva e sostanze antisettiche; d) additare pubblicamente i pericoli delle punture delle zanzare.

4^o *Difesa sui navigli*: ad ogni marinaio si deve dare una zanzariera ed a quello di guardia guanti e velo che copra il volto.

Nelle stive, dove esistono raccolte d'acqua, si deve procedere all'eliminazione delle zanzare e delle larve.

Terapia. — Non esiste una terapia specifica.

Si usavano un tempo i vomitivi, ma già fin dal secolo scorso si guardava come dannosa questa terapia che in qualche caso affrettava la morte. Oggi tale pratica è completamente abbandonata. Così un altro metodo curativo era quello di sottrarre sangue alle mastoidi, soprattutto allo scopo di attenuare la congestione dei centri nervosi. Se si considera che la malattia è spesso anemizzante e che dalla ferita delle mignatte può aversi stillicidio perchè possono riaprirsi e non cicatrizzare, è meglio non adottarlo. Così la chinina che un tempo era usata, oggi non lo è più perchè nulla essa può contro il *virus*, nè contro la piressia.

La terapia è quindi puramente sintomatica.

Il dolore acuto all'epigastrio ed il vomito vengono combattuti

a mezzo di pozioni calmanti o di antiemetici. Le bevande acidule, la pozione del Riverio, l'acqua di Seltz contro il vomito; la belladonna, l'acqua cloroformica, la morfina, la vescica di ghiaccio all'epigastrio contro il dolore. Furono anche usati contro quest'ultimo i bottoni di fuoco. La *ematemesi* con tintura di Hydrastis o ghiaccio, o gelatina. Per la *stitichezza* l'olio di ricino o il calomelano a dosi refratte.

L'*itterizia* e l'*albuminuria* trovano nel regime latteo una indicazione precisa. Nei casi di grave nefrite con *anuria* si ricorra alle ventose scarificate ai lombi, al salasso locale, e prima alla teobromina.

Contro la *febbre* sono indicati i bagni freddi o tiepidi, da farsi anche più volte al giorno (1).

Poissonnier, Depierre, Catel, Dutrouleau consigliano il salasso, specie nei primi momenti. Si è in tempi recenti proposta ed usata l'ipodermoclisi con soluzioni clorurate.

Contro l'adinamia si useranno i tonico-nervini.

Nella convalescenza, che è lenta, i ricostituenti e l'aria pura.

BIBLIOGRAFIA RECENTE.

P. Garcia. *Notas de clinica hematologica. La nueva etiologia de la fiebre amarilla. Epidemia del Yucatan.* Semana Méd., Buenos Aires, anno 9, XX, 2, p. 61, 1913. — **J. Guiteras.** *Endemicidad de la fiebre amarilla.* San. y Benefic. Habana, Dec. VIII, 6, p. 617. — **F. Noc.** *Le diagnostic biologique des fièvres amarilles et des rémittentes bilieuses d'origine paludéenne.* Ann. Hyg. Méd. Col. Paris, oct. Dec. XV, 4, p. 875, 1912. — **H. Rocha-Lima.** *Zur pathologisch-anatomischen Diagnose des Gelbfiebers.* Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg. Leipzig, XVI, Beih., 1, p. 192 (1912). — **H. Seidelin.** *A note on the nomenclature of S. fasciata.* Yell-Fev. Bur. Bull. Liverpool, March. I, 2, p. 365. — **J. Goyon.** *Mesures prophylactiques contre la fièvre jaune et fonctionnement du service de l'hygiène à Grand-Popo (Dahomey).* Rev. Scient. Paris, Sept. 23, XLIX, 11, 13, p. 399. — **Sir R. Ross.** *Yellow fever in the Old World.* Transact. Soc. Trop. Med. and Hyg. July, IV, 8, p. 233 (1911). — **H. Seidelin.** *The diagnosis of yellow fever cases.* Y. F. Bur. Bull., I, 4, p. 134. — **Sir R. Boyce.** *Yellow fever and its prevention. A Manual for Medical Students and Practitioners.* London, John Murray, p. 380. — **C. F. Graig.** *On the nature of the virus of yellow fever, dengue and pappataci fever.* N. Y. Med. Journ. Feb. 25, XCIII, 8, p. 36. — **Mc Dermott.** *Note on yellow fever on U. S. S. « Marietta ».* Med. Rec. Feb. 18, LXXIX, 7, p. 307. — **H. Seidelin.** *The treatment of yellow fever cases.* Yell-Fev. Bur. Bull. June I, 2, p. 55. — **F. Sorel.** *La lutte à Bassam contre la fièvre jaune.* Bull. Soc. Path. Exot. Dec. III, 10, p. 785, 191. — **R. Boyce.** *Proof of the endemic origin of yellow fever in west Africa.* Brit. Med. Journ. Dec. 3. — **Idem.** *The history of yellow fever in west Africa.* Brit. Med. Journ. Jan. 28, Feb. 4, and 2. — **Idem.** *The effect of Mosquito Larvae upon drinking water.* Ann. Trop. Med. and Parasitol. March, III, p. 591. — **W. Dufougère.** *De la contagion de la fièvre jaune bénigne.* Bull. Soc. Path. Exot. March. III, 3, p. 165. — **S. Fernandez.** *A profilaxia da fiebre amarilla no Para. Carta que enviamos ao illustre Governador do Estado.* Rev. Propag. Med. Nat. e Benefic. Aug. IV, 23, p. 191. — **Agramonte.**

(1) Pareya consiglia la seguente formula: Olio di castoro, di uliva, di amandola ai gr. 40. Succo di limone di gr. 80: una prima metà in una sol volta un giorno; la seconda metà nel giorno successivo.

Observ. upon a so called parasite of yellow-fever. Intern. Congress of intern. Medicine, London, 1913, Part. II. — **H. Seidelin.** *Demonstration of Protozoon-like bodies in yellow fever.* Tr. Soc. Trop. Med. Jan. and Feb. Brit. Med. Journ. Jan. 28, p. 199. — **Seidelin.** *Experiences in Yucatan. yellow fever.* Journ. Trop. Med. Hyg. XIII, p. 335. — **Simond, Aubert et Noc.** *Contribution à l'étude de l'épidémiologie amarille. Origine, causes, marche et caractères de l'épidémie de fièvre jaune à la Martinique en 1908-1909.* Ann. d'Hyg. et méd. col., p. 513, 1909. — **Simond, Noc. Aubert et Grimaux.** *Prophylaxie de la fièvre jaune à la Martinique.* Compt. Rend. Congrès Anciennes Colonies. Paris, Oct. 11-16, 1909. Rev. Méd. d'Hyg. Trop. VII, p. 41. — **F. Valenzuela.** *Campaign against yellow fever on the Isthmus of Panama.* Am. Journ. Publ. Hyg. Boston. Feb., 1912. — **J. H. Whyte.** *The permanent elimination of yellow fever.* Journ. Am. Med. Association Aug. 20, LV, p. 661. — **I. Guiteras.** *Endemicity of yellow-fever.* Yellow Fever Bureau. Bull., 1914. Ap. 7, n. 2, pp. 110-113. — **Balfour.** *The wild monkey as a reservoir of the virus of yellow-Fever.* Lancet, 1914, Apr. 25, pp. 1176-1178. — **G. C. Low.** *Monkeys as reservoir of the virus of yellow-Fever.* Lancet., 1914, may 9, pp. 1357-1358. — **Macfie e Johnston.** *Exp. and observ. on yellow-Fever.* Yellow Fever Bull. Apr. 7, 1914, Vol. III, n. 2, pp. 121-144. — **H. Seidelin.** *Intra corpuscular bodies in Guinea-pig's blood and Yellow-Fever.* The Journ. di Trop. Med. and Hygiene 1915, february, 15. — **Macfie e Johnston.** *Experiments and observ. in Yellow-Fever.* Yellow Fever Bur. Bull. 1914. Ap. 7. Vol. 3. N. 2, p. 121-144. *Consulta inoltre Yellow-Fever Bureau Bulletin.* Vol. 4, edito da H. Seidelin. Liverpool.

APPENDICE: Febbre con vomito nero.

(Vomiting-Sickness).

Definizione. — Malattia endemica caratterizzata da accessi febbrili accompagnati a vomiti biliosi e talvolta neri, con facile tendenza alla recidiva.

Distribuzione geografica. — Si osserva alle Antille e segnatamente nella Grande Terra (Lamentin, Baie Mahault). Sembra corrispondere a quella che a Cuba si denomina « Febbre di Borrás » che presenta pressochè l'identico quadro clinico.

Etiologia. — Ignoto sino a qui l'agente determinante. Seidelin avrebbe trovato nel liquido cerebro-spinale un diplococco (dip. *jamai-censis*) al quale inclina a dare importanza etiologica. Le cause della malattia vanno divise in:

a) *predisponenti*: fra queste l'età (entro ai 12 anni) e la razza (creola) esercitano un'influenza grandemente preponderante. La malattia non si osserva nei vecchi, nè nei neri. Quanto alla stagione la malattia appare dal gennaio al giugno. Come la febbre gialla, anche la febbre con vomito nero non si osserva nelle regioni molto elevate;

b) *cause occasionali*: l'esposizione prolungata al calore del sole, od un brusco raffreddamento.

Sintomatologia. — Dal punto di vista dei sintomi si sono distinte tre forme: *comune, grave o maligna, apiretica.*

A) *Forma comune*. La sindrome è caratterizzata:

1° da *febbre* che insorge bruscamente, come nella malaria, e si associa subito a vomito mucoso o bilioso. Al secondo o terzo attacco apparisce nella materia vomitata o qualche stria di sangue, od una sostanza scura. Al terzo o quarto attacco il vomito è nero; 2° da pallore del viso e da lieve *colorito giallognolo alle congiuntive*: questo accenno all'itterizia non è mai seguito da itterizia vera e propria; 3° da *pena epigastrica*: che si associa a nausea.

La stitichezza è la regola. Le urine non presentano albumina. Il sangue presenta rilevante diminuzione dei globuli rossi e della emoglobina.

B) *Forma grave*. In questa il vomito nero compare sino dal primo accesso febbrile.

C) *Forma apiretica*. In taluni casi, malgrado il vomito sia frequente e nero, la temperatura non si eleva.

Diagnosi. — La malattia potrebbe essere confusa:

a) *colla febbre gialla*: ma ne differisce per il tipo febbrile, perchè colpisce soltanto i fanciulli di razza creola, perchè non colpisce gli europei che sbarcano nella località infetta;

b) *colla febbre emoglobinurica*: ma ciò solo nel caso che comparsa ematuria insieme al vomito nero. Per uscire dalle difficoltà della diagnosi occorre ricercare nel sangue il parassita malarico.

Terapia. — Puramente sintomatica:

a) contro la febbre il chinino per iniezione ipodermica; b) contro il dolore epigastrico ed il vomito la vescica di ghiaccio e l'uso di bevande gasose ghiacciate; c) contro la stitichezza dei clisteri evacuativi (olio, solfato di soda, glicerina).

(La malattia colpisce la popolazione creola infantile e ciò è vero. Ma non si può ancora con sicurezza escludere che essa rappresenti una forma anormale di febbre gialla).

BIBLIOGRAFIA.

H. Seidelin. *Notes on vomiting sickness*. Malaria e malattie dei paesi caldi, 1914, Fasc. IV. — H. Scott. *Fulminating cerebro-spinal Meningitis in Jamaica*. Ann. Trop. Med. e Parassit., 1913. Mar. 31, vol. 7, n. 1, pag. 165-181. — Idem. *A. Report of the Government. Bacteriologish on cases of cerebro-spinal meningitis indicating etc.* 1913. Jamaica, Government Printing office, Kingston. — T. . Potter. *Report on vomiting sickness in Jamaica*. Report of the advisory Committee for the Trop. diseases etc. App. VII, pag. 172-198, 1913. London M. H. Stationary office.

CAPITOLO III.

Da bacterî o da virus filtrabile?

Tifo esantematico.

(Dermotifo - Tifo-petecchiale - Typhus - Fever)

Tabardillo, Fleckfieber, Spotted Fever, Malattia di Brill.

Definizione. — Il tifo esantematico è una malattia infettiva acuta prodotta da un germe non ancora identificato (virus filtrabile?) e caratterizzata da una sindrome nella quale risaltano una febbre elevata, un particolare esantema cutaneo e gravi disturbi del sistema nervoso.

Distribuzione geografica. — La malattia si riscontra in:

a) *Europa*: nei paesi Danubiani, nella Russia, in Germania ed Austria-Ungheria, nell'Irlanda, in Francia (Finistère), Spagna (?): nella stagione invernale e con discreta frequenza; di rado appare invece nella Grecia continentale. In Italia la malattia è divenuta molto rara: qualche focolaio ancora si osserva nel Napoletano;

b) *Asia*: e più precisamente: 1° nell'Asia minore: in Siria, nella Persia; 2° nell'India (Beluchistan, Hazara, Yusufzai, Kashmir, Kulu e Rawal Pindi, Ceylon), nell'Indocina, nel nord della China e nel Giappone;

c) *Africa*: specie nel Nord africano: Marocco, Algeria, Tunisia e Tripolitania, Egitto e Nubia;

d) *America*: la malattia è endemica nella regione tropicale; rara nell'America del Nord (malattia di Brill); nel Brasile, nel Perù e nel Chile (Nord) pure è stata osservata e descritta.

Etiologia. — Già dai primi albori della Batteriologia furono fatte da Hallier (1868), da Klebs (1871) e da altri delle ricerche che ebbero per risultato la scoperta di microrganismi che si ritennero patogeni e specifici della malattia. Ma le loro affermazioni non ebbero conferma.

Nel 1889 Hlava isolò tanto *intra-vitam* che *post-mortem* uno streptobacillo, che egli ritenne la causa della malattia. Thoinet e Calmette nel 1891 descrissero come germe specifico dell'infezione un micrococco, e nel 1894 Dubier e Brihl un piccolo diplococco capsulato. Nel 1899 Balfour e Porter in un'epidemia di tifo esantematico scoppiata ad Edimburgo in sette casi isolarono dal cuore, dalla milza e dai polmoni un diplococco privo di capsula.

Questi primi risultati incerti e contraddittori lasciarono insoluto il problema etiologico della malattia. È merito di Nicolle di aver fatto compiere un progresso reale al medesimo, col provocare sperimentalmente la malattia nelle scimmie (chimpanzé) inoculando in esse 1 cmc. di sangue di malato tifoso. Col sangue dello chimpanzé

in periodo di malattia, si inoculò con successo un'altra scimmia (*macacus sinicus*). Nicolle e Conseil non hanno mai potuto coltivare alcun microrganismo dal sangue del tifoso e delle scimmie sperimentalmente infette, per cui hanno concluso che l'agente specifico sia un virus filtrabile. Essi trovarono che talvolta anche il siero di sangue di tifoso ottenuto per coagulazione e filtrato attraverso la candela di Berkefeld ha potere infettante nelle scimmie (*macacus sinicus*) e nelle cavie. Il virus avrebbe probabilmente sede intracellulare (leucociti?). Però questa affermazione è stata contraddetta breve tempo dopo da Russel Wilder, il quale ebbe risultati negativi col siero filtrato attraverso alla candela di Berkefeld, come fecero i due precedenti osservatori.

Recenti ricerche avrebbero nuovamente additata l'esistenza di forme batteriche. Infatti Ricketts e Russel Wilder nel *tabardillo* (tifo esantematico) trovarono nel sangue bacilli simili a quelli della setticemia emorragica; Wilson e James un diplococco; Predteschewsky un bacillo; Fuerth un corto e tozzo diplobacillo, che si mostrò patogeno per le scimmie; Ricketts e Howard Taylor un diplococco; Krompecher, Goldzieher e Augyan delle forme protozoiche tanto nel sangue periferico che negli strisci della milza e del midollo osseo; Pittaluga e Irrera a Madrid (1909) un diplococco; Rabinowitsch (nel 1908) un diplobacillo patogeno per i comuni animali da laboratorio, scoperta che ha riconfermato nel 1911 e 1912 con nuove indagini. Plotz (1914) e Hort (1914) avrebbero trovato nel sangue un cocco-bacillo che appare identico a quello descritto da Rabinowitsch, Wilson, Müller, ecc.

Mendoza, Gavine e Giraud, Scordo e Rizzuti (Tripoli) non trovarono microrganismi nè nel sangue, nè nella milza. Il siero di sangue dei malati non ha potere agglutinante sui bacilli tifici e paratifici, nè sul melitense (Scordo e Rizzuti).

Il problema etiologico di fronte a così diversi risultati ancora attende la sua soluzione, ma il fatto della riproduzione della malattia nella scimmia ottenuta dal Nicolle, mette in prima linea l'ipotesi del virus filtrabile.

[La grande diversità del reperto batteriologico nel tifo esantematico che si osserva in Africa (paesi caldi) da quello che si osserva in Europa (paesi a clima temperato) fa nascere legittimo il dubbio che la quasi eguaglianza della sindrome clinica possa avere diverso elemento causale. Non può non meravigliare il fatto che usandosi da Batteriologi consumati gli stessi appropriati e moderni metodi d'indagini si debba giungere a due affermazioni decisamente opposte: in Europa si trovano quasi costantemente forme batteriche (diplococchi, o diplobacilli) in Africa mai (Nicolle, Conor, Conseil, Scordo e Rizzuti ed altri ancora). Ma la Clinica non ha dimostrato da tempo che si possono avere sindromi identiche o quasi per diverso agente causale? Non vi sono infezioni Eberthiane con esantema emorragico che

riproducono il quadro del tifo esantematico? Non vi sono setticemie emorragiche che possono dare quadri clinici identici? Credo che occorra approfondire meglio lo studio della sindrome nei casi che si osserveranno in Africa ed Europa e soprattutto meglio investigare le sieroreazioni e le reazioni biologiche dalle quali potrà aver luce l'oscuro problema].

Trasmissione della malattia. — Dalle ricerche di Yersin e Vassal apparirebbe che il sangue sia infettante dal 2° al 5° giorno, secondo altri dal 7° al 14° giorno di malattia. La trasmissione dall'uomo all'uomo avverrebbe a mezzo di un insetto ematofago. Patton, Husband e Mac Wallers hanno veduto che nell'India la distribuzione geografica di una cimice, il *Clinocoris lectularius*, coincide con quella del tifo esantematico. In una epidemia la distruzione delle cimici andò parallela colla sua cessazione. Nicolle avrebbe sperimentalmente dimostrato (scimmie) che la malattia è trasmessa dall'uomo malato al sano a mezzo del *pediculus vestimentorum*. Anche Sergent e Foley ed altri confermarono questa osservazione. Anderson e Goldberger ottennero pure risultato positivo col *pediculus capitis*.

Cause predisponenti. — La malattia colpisce: 1° preferibilmente i giovani e gli adulti; 2° il sesso maschile anzichè il femminile; 3° coloro che vivono in ambienti antiigienici e che sono coperti di pidocchi.

Non esiste predisposizione data dalla professione o dal mestiere.

In tempo di carestia o di guerre la malattia suole presentarsi in forma epidemica e grave.

Anatomia patologica. — Al tavolo anatomico può osservarsi:

a) la *eruzione esantematica* (se la morte avviene entro questo periodo). Si tratta di macchie piccole di varie dimensioni (vedi più avanti) di colorito rosso, paonazzo o bruno. Nel tessuto cutaneo la lesione è costituita da uno stravasamento emorragico;

b) la *tumefazione della milza*: il viscere appare tumefatto e congesto, e presenta le note anatomiche di una splenite infettiva.

Lesioni concomitanti:

a) edema al *polmone* (o polmonite ipostatica); b) *cuore* sfiancato e con miocardio presentante i segni della degenerazione grassa (assai frequente); c) *fegato* e *reni*: congesti. Nel rene in casi gravissimi una glomerulo-nefrite; d) *sistema nervoso*. Si osserva una viva iperemia della meninge e della corteccia cerebrale.

Nei casi nei quali la sindrome nervosa presentò la maggiore gravità (soggetti alcoolisti) si osservarono delle emorragie puntiformi e delle lesioni del tessuto nervoso. In complesso non si nota una lesione caratteristica della malattia.

Sintomatologia. — Per il modo di comparire e di aggregarsi dei sintomi si possono distinguere tre periodi:

1° *Periodo d'incubazione.* Oscilla dai 4-5 ai 16-18 giorni: la durata media è di 11 giorni. Durante questo tempo l'infermo avverte malessere, si stanca facilmente e lo molesta, sulla sera, una lieve pesantezza dolorosa del capo. Però questa sindrome non è sempre presente.

2° *Periodo d'incremento.* D'un subito il colpito è assalito da cefalea frontale che si fa violenta, da dolori agli arti, al tronco e segnatamente al torace ed ai lombi; da senso immediato di stonatura

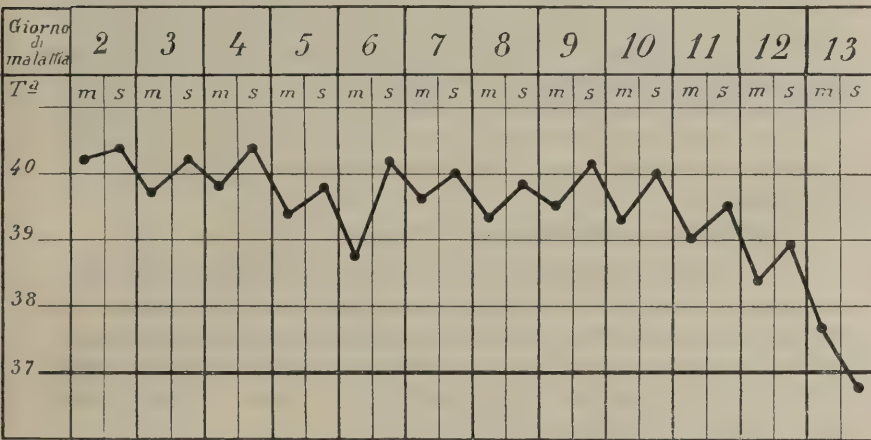


Fig. 8. — Tracciato termico di tifo esantematico (oss. personale).

di membra. Nel contempo sale la temperatura ora con brividi ed ora e più di frequente senza brividi. Essa dopo due o tre giorni raggiunge il suo acme oscillando da 39°3-39°5 al mattino, a 40°-40°5 la sera: mai sudori nella remissione.

La lingua si fa asciutta, impaniata, l'alito fetido, la sete viva, ardente, e l'anoressia completa. Spesso vi è anche nausea per ogni alimento e talvolta vomito. Il ventre si mantiene regolare o diviene stitico.

Non disturbi subbiattivi dell'apparato respiratorio o circolatorio; ma il respiro si fa più frequente (24-26) e il polso sale a 100, a 110-115 facendosi in seguito debole, celere, compressibile.

Da parte del sistema nervoso, il sintoma che assume predominio e notevole fievolezza è la cefalea che ha sede frontale principalmente. Essa, di solito, aumenta la sera, ha carattere tensivo e s'associa a dolore nei bulbi oculari ed a fotofobia. Nei casi gravi fin dal 3° e 4° giorno compare insonnia, vaniloquio notturno e talvolta agitazione.

III. *Periodo o p. dell'eruzione.* — Dopo quattro o cinque giorni (alle volte poco prima o poco dopo) compare il caratteristico esantema cutaneo. Sono papule rosse all'inizio ben visibili nella razza bianca, ma difficili a distinguersi nella razza nera specie negli adulti e nei vecchi che abbiano sofferto di scabbia o di piosi o di altra malattia cutanea. (Nei casi che ho osservati a Tripoli, nei neri, più volte restai sulle prime indeciso). Le papule divengono rapidamente rosso-scure, vale a dire vere macchie. Di solito è con queste che l'esantema cutaneo si rivela. Compariscono sul tronco (addome, torace e dorso) e qui rapidamente si diffondono: poi agli arti (al polso ed alle coscie) ed al collo. Mai alla faccia, mai alla palma delle mani ed alla pianta dei piedi. Sono pianeggianti, indolenti e alla pressione non scompaiono nè nel primo, nè nel secondo giorno della loro comparsa, ma solo lievemente scolorano. Di dimensioni variabili da una punta di spillo ad una piccola lenticchia, possono alle volte apparire come vere e proprie petecchie fin dall'inizio e non sono mai confluenti. D'ordinario le macchie divengono emorragiche al secondo o terzo giorno della loro comparsa.

Colla comparsa dell'eruzione si nota:

1. rendersi più grave il quadro dei sintomi nervosi: allo stato adinamico si sostituisce *delirio* e talvolta così *furioso* da essere costretti ad assicurare l'infermo nel letto. Egli si agita incessantemente, grida, insulta, pronuncia parole invereconde. Al delirio violento segue uno stato di abbattimento con carfologia e tremore e quindi coma sotto il quale il malato soccombe;

2. manifestarsi fenomeni catarrali nelle vie del respiro (bronchite, bronco-polmonite, ipostasi);

3. rendersi assai notevole la frequenza dei battiti cardiaci e diminuire la pressione arteriosa (Scordo);

4. la lingua divenire asciutta, rossa e ricoperta di una patina fuliginosa; le fauci ed il faringe vivamente iperemici e ricoperti da mucosità densa e scura;

5. rendersi manifesta la milza per una tumefazione più o meno notevole: il fegato rimane nei suoi confini. Eccezionale la comparsa della diarrea.

Il *sangue* nella prima fase della malattia presenta delle alterazioni che hanno una notevole importanza. Insieme con un apparente aumento delle emazie e dell'emoglobina si nota intervenire leucocitosi da 8000 fino a 50,000 leucociti. Di essa è caratteristica la polinucleosi che può raggiungere grado notevole: il 90 %. Vi è diminuzione dei mononucleati e dei linfociti: gli eosinofili sono assenti. La monoleucopenia è meno evidente in quei malati che hanno sofferto di malaria. La leucocitosi raggiunge il massimo dopo la comparsa dell'eru-

zione. Le urine si fanno scarse, torbide, molto colorate e possono talvolta presentare albumina.

Verso l'8°-9° giorno la temperatura può presentare una pseudo-crisi; ma cade poi dal 10° al 12°, al massimo al 14° giorno, quando non vi siano complicazioni.

La eruzione va grado a grado scolorandosi man mano la febbre declina e si entra nella convalescenza.

Complicazioni. — Nei ragazzi può apparire il noma e questo acquistare rapidamente una notevole gravezza. Più di frequente compariscono i segni di una laringite, di una bronchite, o di una broncopolmonite. In qualche raro esempio quest'ultima apparisce precocemente (come mi accadde di osservare in un berbero a Tripoli). Non si osservò mai nè endocardite, nè una grave nefrite però fu rilevata spesso la flebite. Le escare al sacro, l'otite, la parotite vennero segnalate da molti osservatori.

Forme cliniche. Se ne sono distinte tre:

- a) *f. infiammatoria* specie nei soggetti giovani;
- b) *f. atassica o atasso-adinamica* soprattutto nei bevitori;
- c) *f. fulminante*.

Decorso. — Può essere molto mite (forma ambulatoria od abortiva), di media gravezza, grave e maligno o fulmineo (forma fulminante) ed in quest'ultimo caso la morte può avvenire al terzo o quarto giorno.

Diagnosi differenziale. — I segni caratteristici della malattia possono ritenersi questi: l'eruzione emorragica, la sindrome nervosa e la polinucleosi.

Prima dell'eruzione sono possibili equivoci:

1. colla *febbre tifoide*: potranno in questo caso la mancanza della leucocitosi e l'esame cromocitometrico o citometrico fornire qualche dato diagnostico;

2. colla *febbre ricorrente*: però in questa si nota leucopenia, e predominano i disturbi gastrici sui nervosi. L'esame del sangue farà rilevare la presenza degli spirocheti;

3. coll'*influenza*: in questa infezione vi sono fenomeni iniziali delle vie aeree (corizza, bronchite) che di regola mancano nell'inizio del tifo esantematico. Inoltre l'esame del sangue rivela leucopenia.

Quando l'eruzione è comparsa si può equivocare:

1. col *morbillo*, ma il segno di Koplik, l'angina, la bronchite serviranno già a mettere sulla buona via. Inoltre in questa malattia la sede dell'eruzione in parte diversa da quella del tifo, e la concomitante epidemia nei bambini varranno a far eliminare un errore diagnostico.

2. *colla porpora infettiva*: in questa mancano o sono lievi i fenomeni nervosi; le articolazioni possono apparire tumefatte e dolenti; le macchie prevalgono sugli arti (talvolta specialmente negli inferiori). Non si presenta nel periodo invernale o primaverile, e mai o quasi, in forma epidemica come il tifo esantematico.

Alcuni sostengono esservi identità clinica ed etiologica del tifo esantematico colla Febbre delle Montagne rocciose (Ricketts, Sambon e Wilder), ma occorre che sia meglio chiarita la etiologia prima di accogliere tale conclusione. Intanto è da rilevare che la febbre delle montagne rocciose è inoculata da una zecca non dal pidocchio, e che il quadro dei sintomi nervosi non assume spiccato predominio sulla sindrome come nel tifo esantematico. Inoltre in quest'ultimo anche nei casi gravi non è dato di osservare quell'edema della faccia e degli arti che invece può osservarsi nella febbre delle montagne rocciose. Anche dal punto di vista etiologico va considerato che le cavie non sono infettabili col virus di quest'ultima, mentre lo sono col virus del tifo esantematico.

Prognosi. — La mortalità varia dal 10-25 %. Nei paesi tropicali e paratropicali è più elevata per gli Europei che per i nativi. In soggetti alcoolisti, o denutriti, o deboli la prognosi è più grave e tale diviene se la malattia si complica precocemente di bronco-polmonite.

Secondo Castellani la diminuzione dei mononucleati e la scomparsa degli eosinofili sono due segni di prognosi grave. Una frequenza del polso che superi i 120-125 al minuto è pure segno funesto.

Terapia. — Non esiste una terapia razionale. Si fa quella sintomatica:

1. *contro la febbre*: le spugnature fredde, od il bagno (anche due volte al giorno) e la vescica di ghiaccio in permanenza al capo.

È inutile il chinino e sono dannosi gli antipiretici.

2. *contro il delirio*: si deve usare la vescica di ghiaccio al capo, la morfina, i clisteri di valeriana o di assa fetida. I bromuri non vanno usati se il cuore presenta i segni di una precoce debolezza.

3. Per il cuore sarà bene usare abbastanza presto i cardiotonici o cinetici (iniezioni di olio canforato, etere, stricnina o sparteina).

Dieta liquida rigorosa: brodo e latte. In taluni casi a carattere depressivo si potrà far uso di cognac o di marsala. Quest'ultimo dovrà essere dato anche a coloro che allo stato di salute siano stati dei forti bevitori. È buona pratica far bere spesso i pazienti.

Profilassi. — La malattia è assai contagiosa. Converterà subito isolare gli infermi e liberare il loro corpo dai pidocchi. Gli abiti pure debbono essere sterilizzati al calore secco.

Nelle case o capanne si deve fare guerra al pidocchio ed alla cimice e procedere a larghe disinfezioni.

Non si sa ancora per quanto tempo il pidocchio può rimanere infettante e se in esso avviene una trasmissione ereditaria del germe.

BIBLIOGRAFIA.

N. Klodnitzki. Beobachtungen ueber Flecktyphus in Astrachan in den Jahren 1907-09. Centralbl. f. Bact. 1. abt. orig. 1912, vol. 67, n. 5, p. 338. — **C. Birt.** Typhus Fever. Jl. R. Army Med. Corps, 1913, vol. 1, n. 5, p. 521. — **E. Conseil.** Résultats de la Prophylaxie du Typh. Esant. à Tunis de 1809-13, n. 9. — **Rizzuti e Scordo.** Ricerche batteriologiche e sierodiag. nel Tifo. Esant.^o Malaria etc., 1912, n. 3. — **Rabinowitsch.** Ueber die Complementbindung bei Flecktyphus durch den wässrigen Extrakt aus dem Flecktyphus Erreger. Deut. Med. Wochenschr., 1912, n. 3. — **Anderson e Goldberger.** Natural and inused immunity to Typhus fever. Jl. of Infect. Diseases, 1912, n. 3. — **Scordo.** La pressione arteriosa nel tifo esantematico. Malaria e mal. d. p. c. 1912, n. 11. — **Hegler von Prowazek.** Untersuchungen ueber Fleckfieber. Berl. Klin. Wochenschr. 1913, n. 44. — **Arzt Kerl.** Ueber den Typhus exanthematicus. Arch. f. Derm. und Syphilis, 1913, n. 1. — **Kilka.** Der Flecktyphus und die gegenwaertigen Ergebnisse seiner Aetiologie und Epidemiologie. Das Oestr. Sanitätswesen, 1913, n. 15. — **Rabinowitsch.** Ueber den Flecktyphus Erreger. Muench. Med. Woch. 1913, n. 44. — **Idem.** Haematologische Diagnose des Flecktyphus. Deut. Med. Woch. 1913, n. 45. — **Mueller.** Vorlaeufige Mitteilung ueber Bact. Befunde bei Flecktyphus. Muench. Med. Woch. 1913, n. 25. — **Markel.** Beitrag zur serologischen Diagnose des Flecktyphus. Wien. Klin. Wochenschr. 1913, n. 30. — **Markl.** Flecktyphus auf Schiffen. Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg. 1913, n. 23. — **Naunyn.** Kritisches zur Lehre von dem exanthematischen Typhus. Deut. Med. Wochenschr. 1913, n. 49. — **K. Milne.** Typhus: its aetiology and treatment. Dublin, Journ. of Med. Sc., 1914, May, 3d Series, n. 509. — **H. Plotz.** The aetiology of typhus Fever and of Brill's disease. Journ. of Amer. med. assoc., 1914, May 16, vol. 62, n. 20, pp. 1556. — **F. C. Hort e W. W. Ingram.** The etiology of Typhus Fever. Brit. med. Journ. 1914, July, pp. 15-16. — **M. Piquet.** Essais d'inoculation du typhus exanthématique aux petits animaux de laboratoire. Bull. de la Soc. Pathol. Exot., Déc. 8, 1909. — **C. Nicolle.** Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique. Ann. de l'Inst. Pasteur, 25 April, 1910. — **E. Conseil.** Le typhus exanthématique en Tunisie. Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis, 1910. — **W. Wilson.** The etiology of typhus fever. Journ. of Hyg. Aug., 1910. — **J. Andersen & J. Goldberger.** On the infectivity of Tabardillo or Mexican typhus for monkeys and studies on its mode of transmission. Pub. Health Rep., vol. XXV, 18 Feb., 1910. — **E. Gobert.** Notes sur la prophylaxie du thyphus en milieu indigène. Bull. de la Soc. de Path. Exot., 14 Déc. 1910. — **H. Ricketts e R. Wilder.** The relation of typhus fever to Rocky Mountain Spotted fever. Arch. of internal Med., 10 April 1910. — **Idem.** The biology of typhus fever. Journ. of Hyg. Aug. 1910. — **W. Predtjtschewski.** Zur Frage ueber den Flecktyphus erreger. Centralbl. f. Bact. 1, Abt. Orig., vol. 55, n. 3. — **W. Dreyer.** Untersuchungen ueber den Typhus exanthematicus in Aegypten. Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg., vol. 15, n. 10. — **C. Nicolle e C. Comte.** Sur la présence fréquente d'un pouvoir agglutinant vis à vis du micrococcus mélitensis dans le sang des malades atteints de typhus exanthémat. Bull. de la Soc. Path. Exot., 13 April, 1910. — **C. Nicolle.** Recherches expér. sur le typhus exanthém. Ann. de l'Inst. Pasteur, 25 Jan. e 25 Feb. 1911. — **B. Jablons.** Serolog. investig. in typhus exanthematicus. Jl. of Med. Researches, 1914 may, vol. 30, n. 2. — **L. C. Day.** Typhus Fever in New-Mexico. U. S. Pub. Health Rep. 1914, May, vol. 29, n. 18. — **J. Goldberger.** Typhus Fever. (Idem., pag. 1068-1073). — **A. E. Roussel.** Brill's Disease, ecc. Penn. M. J. Athens, 1913-14, vol. 17, pag. 729-735. — **Cellerier.** Le typhus exanthematicus. Rev. intern. de Méd. et de Chirurgie, 1914, vol. 25, pag. 113.

CAP. IV.

Da cocco-bacilli.

Febbre di Malta o del Mediterraneo.

(*F. Ondulante. Febbre sudorale epidemica. Setticemia di Bruce. Melitococcia*, ecc.).

Definizione. — La febbre melitense è una malattia infettiva endemica, od eventualmente epidemica, caratterizzata da una febbre di varia gravezza ed a decorso il più di frequente irregolare, insorgente spesso con brividi e spesso rimettendo con sudori più o meno profusi; da cefalea, solo nei casi gravi eccezionalmente intensa; da nevralgie diffuse agli arti, alle articolazioni e da pena all'epigastrio; da costipazione ventrale o, di rado, da fugaci e lievi diarree. La sindrome, ribelle a qualsiasi trattamento medicamentoso, si svolge con estrema variabilità di atteggiamenti e con una durata, di solito, assai lunga.

La malattia, quasi mai mortale e presentante di rado complicanze, determina nel suo cronico andamento, disturbi rilevanti nella sanguificazione e modica denutrizione dei tessuti. Essa è determinata da un particolare microrganismo che circola nel sangue e che oltre il tumore di milza, non provoca speciali lesioni anatomiche, ma solo lievi e non costanti processi catarrali dell'intestino.

Sinonimia. — Secondo il punto di vista dal quale fu riguardata, essa ha ricevuto numerose e diverse denominazioni: circa 54! Quale la prescelta? Al recente Congresso Internazionale di Londra fu proposta quella di « Febbre Ondulante », ma noi riteniamo che non convenga denominazione diversa da quella che è già comunemente in uso, e cioè quella di Febbre di Malta o del Mediterraneo.

Storia e diffusione geografica. — Secondo Hughes la malattia era nota ai tempi di Ippocrate. A Malta le prime descrizioni di febbri identiche a quelle oggi riconosciute, si ebbero nelle opere di De Marco (1722-1787) e di Howard (1786). A Minorca (1750) Cleghorn descrisse una epidemia di febbri continue simili alla melitense. Notizie generiche intorno ad essa comparvero nella prima metà del secolo XIX nelle opere di Burnett, Hennen, Davy e nelle statistiche ufficiali delle malattie osservate a Malta dal 1817 al 1896. Ma un vero ed importante passo si è compiuto nella seconda metà del XIX colla pubblicazione di Marston (1859) dal titolo di « Mediterranean gastric, or gastric remittent fever ». Poco tempo dopo Mackey e Boileau, Chartres e il dott. Giulia contribuirono alla miglior conoscenza di essa con importanti lavori clinici.

In Italia il primo studio attinente alla malattia in esame lo dob-

biamo al Borelli nel 1872: vi allude il Tommasi nel 1874 e poi la illustrano Cantani *sen.*, Fazio, Cardarelli, Capozzi, Rummo ed altri. Nel 1876 compare il classico studio di Salvatore Tomaselli e da quell'anno al 1884 compariscono i lavori di Orlandi, D'Ancona, Cacciola Galassi, Testi e De Renzi, Jaccoud e Guida. Verso il 1884-85 si accende a Palermo una brillante e vivace polemica intorno alla natura di un'infezione febbrile che un gruppo di studiosi capitanati da Lepidichioti ritiene per tifoidea anomala, mentre un altro capitanato da Federici s'industria e con ragione, a negarne ogni identità o somiglianza etiologica. La questione sottoposta da Giuffrè ad una fine analisi critica, viene da lui risolta con la dimostrazione che la nuova entità clinica non ha parentela etiologica colla febbre tifoide.

La scoperta fatta dal Bruce di un particolare microorganismo avente caratteri morfologici, culturali e biologici speciali dette il primo e più sicuro mezzo di identificazione della malattia.

Nel 1887 comparve la classica monografia di Hughes sull'infezione che egli denominò *Febbre ondulante* e che trovò largamente diffusa in Malta.

In seguito la si scoprì: in *Grecia* da Manoussos, Cardamatis ed altri; a *Smirne* da Kaller; a *Tunisi* ed *Algeri* da Legrain, Hayat, Nicolle e Sergent; nell'*Africa del Sud*, da Birt, Strachan ed altri; nell'*Africa Centrale* da Bruce (*Muhinyo*); nelle *Canarie* da Malland; nell'*Orange River* da Strachan; nell'*Havana* da Martinez; nell'*India* da Wright, da Lamb e da Hislop; negli *Stati Uniti d'America* da Craig; nel *Texas* da Mason; in *Hamburg* da Roosen Runge; in *Austria* da Neusser e Kreitz; a *Trieste* da Brunner e da Gioseffi; a *Berlino* da Saisawa. Comunicazioni recenti dimostrano che è presente nell'*Africa del Nord, del Sud e Centrale*, nell'*America Centrale*, in *Francia*, *Svizzera*, *Spagna*, *Portogallo*, *Germania* e *Scandinavia*.

[La scoperta della febbre di Malta in vari punti dell'Italia Centrale e Settentrionale ebbe spinta dagli studi fatti da Gabbi e dai suoi allievi dal 1906 al 1909. Risulta da essi che la malattia è diffusa tra noi anche là dove non si riteneva presente. Gli studi di Scordo, Gabbi, Tucci dimostrarono che mentre nel 1906 le provincie italiane dimostrate colpite colla ricerca del micrococco nel sangue dei colpiti o colla sieroreazione di Wright erano quattro, nel 1914 erano 40!]

Gabbi fu il primo in Italia, dopo Carbone e Cippitelli, a trovare il micrococco nell'uomo: e fu il primo a scoprirlo nelle capre, sia maltesi che indigene, nelle mucche ed in altri animali domestici].

Etiologia. — La malattia è provocata dal micrococco melitense, microorganismo fra i più piccoli che si conoscano e che si presenta ora con forma sferica con 0.3-0.3 micron di diametro, ora leggermente ovale con 0.4-0.3: isolato più spesso od associato due a due, con breve

catena, al massimo di quattro elementi: solo nel brodo dopo qualche tempo dall'innesto (2-3 settimane) si possono trovare catene costituite da 10-15 cocci, le quali però non si conservano nelle preparazioni a

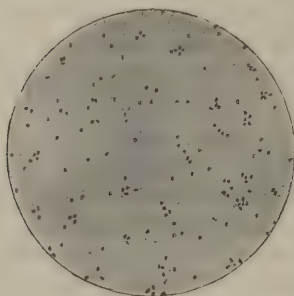


Fig. 9. — Micrococco melitense.

secco. Alcuni osservatori, e fra di noi primo il Banti, affermano la esistenza della forma « bacillare » del microorganismo di Bruce, nella quale la lunghezza supererebbe di due a tre volte la larghezza (0.8×0.3). Si avrebbe coltivandolo in gelatina. Altri ammettono che si tratti di un « cocco-bacillo » vero e proprio. Eyre ritiene la forma bacillare un prodotto artificiale (culture molto vecchie). Presenta in goccia pendente un movimento assai attivo (Gordon, Amato). Cresce nel brodo ed in agar-agar ri-

gogliosamente, ed in molti altri mezzi nutritivi ma meno bene. Sull'agar a becco di flauto si presenta come una patina rilevata di colorito biancastro.

Si colora con tutte le sostanze coloranti basiche di anilina, ma i migliori preparati si ottengono colla soluzione di Ziehl. Non resiste al Gram.

Non si sviluppa al di sotto di 15° od al di là di 45° . La temperatura più adatta al suo rigoglio è quella di 37° ; al di sotto od al di sopra di essa lo sviluppo è ritardato; a 60° dopo un quarto d'ora viene ucciso. Vive male in simbiosi con batteri sia alcalinizzanti che acidificanti. Invece vive benissimo colla Leishmania Donovanii (Spagnolio, Giugni, Benoni).

Azione patogena. — Il micrococco può infettare le scimmie (Bruce), le cavie, i conigli (Eyre, Carbone), e le capre (Zammit, Scordo). Nell'uomo si ebbero infezioni da laboratorio (Fiorentini, Bassett-Smith ed altri).

La sua azione si svolge per sostanze tossiche (eso-ed endotossine) ed emolitiche (Fiorentini).

Vie di trasmissione del germe. — Vanno annoverate le seguenti: 1° il latte di capra soprattutto, e quello di vacca; 2° le punture di taluni insetti succhiatori di sangue: le zanzare (*Culex pipiens*, *Stegomyia fasc.*, *Acartomya Zam.*), e le mosche (*Stomoxys calcitrans* (?); 3° gli indumenti e la biancheria sporca dei malati di febbre di Malta. Molto probabilmente anche gli alimenti esposti all'aria (Gabbi, Furnari) e i rapporti sessuali con donne già sofferenti di febbre melitense possono rendere possibile la infezione (Commissione inglese per lo studio della febbre di Malta).

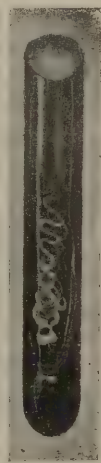


Fig. 10.
Culture in agar.

Epidemiologia. — La febbre mediterranea è endemica in molte regioni del vecchio continente e nell'Africa. Essa può presentarsi con vere epidemie in qualunque stagione dell'anno, ma più specialmente nella primavera e nell'estate. Colpisce principalmente coloro che bevono latte di capra. Sono meno colpiti i bambini.

Sindrome e tipi clinici. — *Incubazione.* Dalle ricerche di Hartingan e di Ross fatte sopra soldati nei quali si sviluppò l'infezione melitense e che erano rimasti solo uno o due giorni a Malta, e dal caso osservato qui dell'inoculazione avvenuta spontaneamente colla zanzara nell'uomo sembra risultare che il periodo d'incubazione oscilla dagli undici ai sedici giorni.

Inizio. — L'entrata della febbre è preannunziata da senso di malessere, facile stanchezza al lavoro fisico e mentale, anoressia lieve e talvolta sonno interrotto. Questi prodromi durano, di solito, pochi giorni, quindi, sulla sera, invade la febbre con brividi lievi e fugaci, o forti e ripetuti, oppure senza brividi affatto, ma eccezionalmente; ad essi segue un senso di calore con temperatura che giunge a $38^{\circ}2$, $38^{\circ}6$ e 39° ; nella notte declina fin presso la norma. Alla sera seguente nuova ripresa dell'elevazione termica e maggiore della precedente, e così remissione mattutina meno marcata e talvolta lieve estuazione. Verso la 3^a e 4^a giornata, più di rado fin dalla 1^a o dalla 2^a di malattia la cima termica tocca i 39° , $39^{\circ}5$, 40° e più decimi.

Frequenti ma non immancabili sintomi satelliti della febbre, sono:

1^o una *cefalea* mite, a sede prevalente frontale, più molesta nelle ore vespero-notturne e che solo in un tipo speciale della infezione, la nervosa, assume un'estrema fievolezza. Il sensorio è libero, vi è notevole prostrazione di forza; 3^o un senso diffuso di *dolore al tronco ed agli arti*, che in taluni casi è minimo, in altri invece assai molesto e localizzato lungo i tronchi nervosi, oppure alle articolazioni che però non appariscono tumefatte che in rarissimi esempi ed assai lievemente; 3^o *anoressia, viva sete, nausea* e talvolta *vomito* con un senso di dolenzia all'epigastrio, stitichezza ostinata, urine rosse e scarse.

Son questi i sintomi che accompagnano la febbre in un periodo che per comodità di descrizione, più che per reale sporgenza ed aggruppamento di essi, potremmo chiamare *di inizio*. Al 4^o giorno od al 5^o la temperatura di solito raggiunge la sua maggiore elevazione con sommità vespertina attorno a 39° - 40° e con remissione mattutina da 1 a 2 gradi, spesso accompagnata da modica estuazione; in altri nemmeno un lieve madore. Intanto la cefalea persiste, la prostrazione aumenta, le artralgie si fanno più vive, la nausea, l'anoressia più significanti, la stitichezza ostinata e spesso insensibile ai medicamenti. Le urine si fanno rosse, giumentose. La indagine obbiettiva fa rile-

vare la lingua moderatamente sporca in centro ed un po' rossa in punta ed ai margini e l'alito offensivo. La cute non presenta mai macchie di vera roseola, ma in rarissimi esempi, eruzione di sudamina o scarlattiniforme (Toscana). In estate nel massimo caldo ed in soggetti deboli ed uricemici si può osservare un'eruzione lichenoido pruriginosa che in qualche rarissimo caso ha fatto capo a furuncoli ed ascessi. La milza si rivela tumefatta, e quasi mai dolente spontaneamente od al palpamento; il fegato di rado è un po' ingrandito. Nessun fatto morboso al cuore ed al polmone: il polso ed il respiro sono di solito proporzionati alla temperatura almeno nei primi periodi. Nelle urine nulla o lievi tracce di albumina; spesso lieve fosfaturia (Federici). Alla 3^a settimana si può pesare un lieve scolorimento delle mucose.

Il quadro è più che nella tifoide di media gravezza, dominato dalla febbre e dal tumore di milza, attorno ai quali ruotano con maggiore o minore emergenza, or gli uni or gli altri dei sintomi satelliti accennati. La malattia, quasi sempre tetragona ad ogni trattamento terapeutico o per esso irritantesi, svolge il suo ciclo in 3, 4, 5 settimane, e dopo una lisi termica interviene la convalescenza che assai di rado è definitiva; il colpito in questo periodo è sempre in istato di *opportunità morbosa*, secondo una felice espressione di Tomaselli. Quando la convalescenza è definitiva l'individuo appare un po' denutrito, anemico, in istato di forte abbandono. A poco a poco risorge l'appetito, ed allora la nutrizione, le forze, il colore riprendono; la salute ritorna. Però possono restare come postumi delle ostinate nevralgie a carattere funzionale, ma assai ribelli alla terapia (sciatica e sopraorbitale).

In genere assai di rado questo primo attacco rimane isolato. Di solito dopo 4, 6, 7 od anche 10 giorni, senza o per errata in vitto, o per alzata dal letto precoce, la febbre ritorna con brividi più o meno molesti e ripetuti, e si riproduce lo stesso quadro talvolta più grave e tal'altra meno. La sindrome dura due o tre settimane e poi dopo bruschi ed improvvisi squilibri della temperatura (con sudori più o meno profusi), discende verso la normale così da fare sperare l'entrata definitiva nella convalescenza. Ma no. Questa fa capolino, ma la sua comparsa non è durevole. Un nuovo attacco febbrile (una nuova *onda* come si esprime Hughes) riprende con cime termiche, di solito meno elevate delle precedenti e con andamento assai irregolare; si possono avere due o più elevazioni quotidiane; o l'unica essere mattutina anziché vespertina. I sudori nel più dei casi si fanno profusissimi. Cedono del tutto, per solito, le artralgie, ma in qualche caso compariscono in questo anziché nel primo attacco. L'anoressia, la nausea, la sensibilità all'epigastrio diminuiscono, ma la stitichezza quasi sempre persiste ostinata. E' in questo periodo che oltre la impressionante frequenza

2) *Tipo maligno e letale.* — Con inizio quasi sempre brusco od improvviso della temperatura che può giungere a 41°, 42° e più; con cefalea violentissima, insonnia, delirio, dolorabilità e prostrazione generale delle forze; con anoressia intensa, viva sete, nausea, vomito, pena all'epigastrio. La milza è notevolmente tumefatta e talvolta dolente al palpamento, il fegato un po' ingrandito. Le urine sono diminuite, rosse, giumentose; le feci assai fetide. Verso il 4° o 5° giorno compariscono i segni di un catarro bronchiale diffuso e focolai di con-

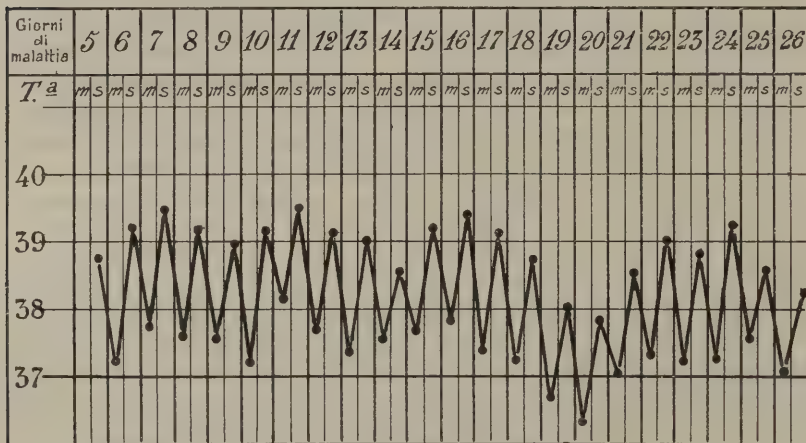


Fig. 12. — Febbre di Malta. Tipo intermittente.

gestione pneumonica. Il polso è poco valido e molto frequente, il respiro affannoso.

Questa sindrome termina spesso colla morte; o perchè la temperatura iperpiretica si complica con gravi fatti cerebrali ed estrema depressione delle forze; o perchè, durata alta in principio e un po' declinata poi, con successive gagliarde riprese attenua grandemente le forze dell'infermo che muore coi segni di un'acuta intossicazione; o perchè continua alta ed ostinata per 60, 70 giorni e le si associano complicazioni gravi delle vie aeree o digerenti. In 27 casi letali raccolti da Hughes, la morte si verificò in 6 entro gli 8 giorni, in 7 dall'8° al 14° giorno; in 9 dal 15° al 21°; in 5 dal 21° al 30°. In altri 15 casi mortali l'esito si ebbe dal 3° al 7° giorno. Casi simili io non ne ho osservati mai.

3) *Tipo intermittente.* — In questo l'inizio è subdolo, mite la sindrome, la durata minore che nella forma indeterminata e lenta. Dopo il solito periodo premonitorio, nel quale è da menzionare la stanchezza associata a disturbi dispeptici, si nota sulla sera una lieve e fugace elevazione della temperatura. Un purgante suggerito dall'idea di un

po' d'imbarazzo gastrico non modifica affatto la situazione; il chinino preso nel dubbio dell'inizio o del risveglio di una infezione malarica lascia il tempo che trova. E' di solito dopo qualche errore di vitto o di vita che la temperatura si rende decisamente febbrile assumendo un tipo intermittente. La febbre, di consueto, comincia verso le 14 con malessere, dolenzia alla nuca, brividi, e sale lentamente fin verso le 21, a $39^{\circ}\text{--}40^{\circ}$; nella notte con sudori proporzionali all'elevazione termica ed alla resistenza del soggetto discende alla norma. Nel pomeriggio, di solito alla stessa ora, riprende così da mantenere, ripetendosi ogni giorno, il tipo assunto. La sindrome subiettiva e l'obiettiva coincidono con quelle del tipo pseudo-tifoide, salvo qualche lieve carattere differenziale. Così non è infrequente trovare tenue flogosi catarrale alle fauci con tumefazione modesta delle glandole linfatiche del collo e talvolta attacchi dolorosi alle articolazioni, le quali si presentano un po' tumefatte così da ricordare un lieve reumatismo articolare (Crawford-Kennedy).

4) *Tipo indeterminato e lento*. Corrisponde alla forma *indeterminata e lenta* di Tomaselli (febbriicola napoletana). In esso è nullo o quasi il pericolo prodromico. La febbre inizia, di solito, nelle ore vespertine con stanchezza, malessere, piccoli brividi e sale nella sera, o nella notte ad un massimo di 37°.8 , 38° , 38°.5 ed anche, ma molto raramente, a 40° ; talvolta l'inizio è brusco. Al mattino la temperatura scende fin presso la norma. Associata ad insonnia, cefalea, ora con disturbi dispeptici ed ora senza, accompagnata da malessere, stanchezza, la febbriicola dura incoercibile per settimane e mesi, troncando, nel più dei casi, colla salute ogni possibilità di occupazione agli infermi. La febbre è di solito accompagnata da tumore di milza lieve e da ostinata stitichezza. La elevazione può decorrere colla più grande irregolarità ed assumere il tipo inverso. È questo minuscolo, ma continuato tormento che esaurisce la pazienza del malato e del medico. I malati avvertono nelle ore pomeridiane malessere e leggeri brividi al tronco, i quali annunziano l'elevarsi della temperatura, che essi provveduti di uno o più termometri, saggiano di persona. Il 37°.3 – 37°.8 è là incurvabile ad ogni trattamento medicamentoso e ad ogni cautela alimentare. Coloro che non possono nutrirsi con cibi solidi sotto pena di vedersi d'un tratto assaliti da una fiammata febbrile che può durare uno o più giorni, dimagrano, si fanno anemici, perdono le forze e divengono grandemente eccitabili. Altri invece, e pochi secondo la mia esperienza, possono mangiare anche cibi solidi senza che la febbre si innalzi e che intervengano disturbi dell'intestino, il quale anche in questa forma si mantiene protervamente stitico. In questi malati i disturbi della sanguificazione sono poco notevoli, ma il loro sistema nervoso diviene molto eccitabile; per la mia esperienza questa forma predomina nel

sesso femminile e decorre senza pregiudizio della funzione mestruale e della gravidanza.

5) *Tipo ambulatorio*. Debbo per ultimo dire del tipo *ambulatorio* della febbre di Malta che confina con quello precedentemente descritto. Scoperto da Shaw a Malta, venne trovato in Italia da Vaccaro, Cantani, Missiroli ed altri. Chi ne è colpito può avere minime elevazioni termiche ($37^{\circ}, 1-37^{\circ}, 2$) che passano inavvertite.

Anatomia patologica. — Secondo Hughes il reperto varia a seconda che la morte interviene nelle prime settimane di malattia, o in un periodo avanzato della medesima.

Le lesioni si riscontrano:

1° *nella milza*: questa è sempre tumefatta ed il suo peso può raggiungere anche i 600 grammi. E' di consistenza molle. « La milza, egli scrive, rassomiglia ad un coagulo di sangue avvolto in un sacco ». Se la morte avviene dopo 35-72 giorni di malattia, la milza è meno tumefatta e meno molle. All'esame microscopico si constata aumento considerevole delle cellule linfatiche e apparente dei corpuscoli malpighiani.

Carbone trovò che le piccole arterie, le venule, le lacune venose sono enormemente dilatate e riempite di sangue: la polpa splenica è infiltrata di emazie e poverissima di cellule proprie. In taluni punti la fine trama trabecolare dell'organo si è rotta e si è riempita di sangue: questi corrispondono ai punti emorragici macroscopici. L'endotelio di rivestimento delle lacune venose si presenta in qualche punto isolato, rigonfio, con protoplasma abbondante e nucleo pallido e povero di cromatina. Fatto predominante: un numero enorme di cellule globulifere situate nelle piccole lacune venose e nella polpa, e nascenti dall'endotelio delle lacune. Non si trovano cellule pigmentifere. Il tessuto linfoide si presenta lievemente iperplastico. Alla periferia dei corpuscoli malpighiani si trovano numerose cellule con nucleo irregolare e lobato. Si nota una grande rarità di leucociti polimorfi. Ai limiti tra la polpa ed i focolai si vedgono piccoli gruppi di cellule con protoplasma rigonfio e nucleo a forma bizzarra. In taluni la cromatina nucleare si riduce in minutissimi frammenti, o scompare: il protoplasma sembra addensarsi ed alla fine non si hanno che zone omogenee in cui non si riconosce più il contorno cellulare. Le fibre elastiche ed il reticolo sono normali;

2° *nel fegato*: Secondo Hughes ed altri osservatori il fegato è di solito aumentato di volume, ma però leggermente. Le lesioni microscopiche furono studiate da Carbone per il primo. Egli trovò che « la cellula epatica è generalmente normale per forma, volume ed aspetto del protoplasma ». Il grasso di solito è scarso; i nuclei sono normali, salvo taluni che si presentano picnotici, rigonfiati e pallidi. A forte ingrandimento si notano « aree cianotiche » ad

irregolare distribuzione, dovute alla dilatazione dei capillari maggiori nelle parti centrali del lobulo, vicino alla venula. « Un reperto veramente eccezionale ed importante è quello delle cellule globulifere, con protoplasma scarso ed emazie normali. Esse nascono dall'endotelio dei capillari epatici e sono più abbondanti dove il tessuto non è cianotico. Negli spazi periportalì infine si trova un'infiltrazione parvicellulare localizzata nettamente ai troncolini della porta »;

3° *nel rene*. La lesione dominante è l'iperemia. Le anse glomerulari sono fortemente distese da sangue e così le arterie intertubulari ed i penicilli vascolari. Attorno alle arterie glomerulari si possono trovare focolai d'infiltrazione parvicellulare. Solo in casi gravi e di lunga durata si sono trovate le lesioni del rene bianco;

4° *nell'intestino*. In 70 e più necrosco pie si trovarono piccole ulcerazioni superficiali, ma scarse, invece frequenti le placche di congestione della mucosa: 6 su quella gastrica, 11 sul colon e 24 sul tenue. Nelle parti corrispondenti alle ulcere catarrali vi è perdita dello strato glandulare con infiltrazione parvicellulare intensa. Nella parte inferiore si trovano piccoli focolai emorragici, specie nella sottomucosa. In tutta l'estensione del duodeno vi sono focolai d'infiltrazione parvicellulare;

5° *nei gangli linfatici*. Presentano le lesioni note col nome di *catarro dei seni*; questi sono dilatati, con epitelio tumido, con nuclei poco colorabili o distrutti. I follicoli sono mediocrement e ricchi di linfociti e mostrano qua e colà delle figure cariocinetiche.

6° *nel cuore*. Nulla degno di rilievo.

7° *nel cervello*. Nei casi maligni, a sindrome nervosa assai spiccata, si sono trovati i segni di una fortissima congestione.

Complicanze e sequele. — Le complicanze possono colpire tutti i vari apparati organici.

a) *Apparato respiratorio*. Certi individui, di solito con tara ereditaria dal lato delle vie aeree, possono presentare un catarro bronchiale diffuso che può diffondersi ai lobuli (bronco-polmonite) ed essere ostinato e durare per lungo tempo e simulare una vera tisi polmonare: *tisi mediterranea*. Altra rara complicazione la *pleurite*, che di solito ha essudato siero-fibrinoso (essudato scarso) e lungo andamento.

b) *Apparato circolatorio*. E' stata notata come complicanza l'*endocardite valvolare* (Bruce), ma è rarissima e non è ancora dimostrato in maniera ineccepibile che sia prodotta dal micrococco.

La *flebite* fu da noi constatata da Cantani, Zagarella e Ranieri (Calabria).

c) *Apparato digerente e glandole annesse*. Dal lato dello stomaco in taluni rari esempi la pena epigastrica ed il vomito assumono tale violenza da complicare seriamente la malattia. Si osservano soprattutto in soggetti con tara ereditaria nervosa (specialmente donne).

Nel *fegato* si può presentare come complicazione l'*ascenso* (Gabbi, Eyre, Cantani ed altri) o l'*angiocolite* e *colecistite* (Costa, Cantani ed altri).

In genere sono forme che non presentano una notevole gravità.

La *milza*, come è stato già accennato più addietro, si può presentare eccezionalmente tumefatta: una vera e propria *splenomegalia*. Gabbi ha segnalata per il primo una *forma splenomegalica* della febbre di Malta confermata poi dal Cantani e da altri.

d) *Apparato renale*. Venne osservata la *nefrite*, ma solo nelle forme gravissime. Qualche osservatore riferì di aver notato *ematuria*.

e) *Apparato sessuale*. La *orchite* è frequente nelle proporzioni di circa il 2 % dei casi di febbre melitense (Hughes). Gabbi ha constatato pressochè egual proporzione nell'Italia meridionale.

f) *Apparato nervoso*. Si sono osservate forme cliniche interessanti: 1° Tomaselli descrisse una forma *paralitica* o letale e Sammut una forma simile alla *paralisi di Landry* 2° Grocco rilevò e descrisse una *sindrome bulbare* più o meno estesa e di solito gravissima con vomito infrenabile, tachicardia e dispnea; 3° Cantani illustrò casi di *meningismo*, *corea*, e perfino una *psicosi*. Egli ha fatto prima d'ogni altro studiare sperimentalmente l'influenza del micrococco sul sistema nervoso (De Nunno). Gabbi osservò una forma con *mioclonia*; 4° *neuralgie* gravi ed ostinate specie nel dominio dello sciatico.

g) *Apparato locomotore*. Furono osservate e descritte: 1° *artriti* a lento decorso, specie al ginocchio (Bassett-Smith); 2° *osteiti* e *periosteiti* (Pieri, Trotta).

h) *Cute*. In Toscana furono osservati da Grocco *esantemi scarlatiniiformi* e *morbilloiformi*, per lo più pruriginosi e molesti. Da Gabbi nell'Italia meridionale frequente la *foruncolosi* (in estate).

Diagnosi differenziale. — Deve essere istituita colle seguenti malattie:

- 1° la *febbre tifoide*;
- 2° la *tubercolosi* ad andamento acuto come nella *granulia*, nella forma *tifoide della meningite* e nella così detta *tifobacillo di Landouzy*; o quella ad andamento cronico come nella *flogosi lenta specifica delle sierose* o delle *glandule linfatiche*, e nella *tisi incipiente*;
- 3° la *sifilide* quando ha un andamento acuto febbrile o nel periodo terziario se si associa a febbre;
- 4° la *infezione malarica* a tipo intermittente od irregolare;
- 5° l'*ascenso epatico latente*;
- 6° la *febbre suppurativa in genere*;
- 7° il *Kala-azar*.

Noi accenneremo alle più frequenti.

Lo scambio del tipo comune della febbre di Malta colla *febbre tifoide* nell'Italia meridionale è veramente frequente e, sarei per dire,

inevitabile. Il sintoma principale di questa, la febbre, al giorno d'oggi ha perduto quella regolarità di decorso ciclico che magnificarono i Piretologi nella seconda metà del secolo ora tramontato, e tutti sappiamo che l'aggettivo « tifoide » non dovrebbe essere adoperato in un non indifferente numero di casi. In generale quasi tutti i sintomi sono presenti, ma nella febbre di Malta sono eccezionali o rari lo stato tifoide, la cefalea intensa, la roseola, la lingua arida e nera, le epistassi, la diarrea, il dolore alla fosse ileocecale ed il gorgoglio, come eccezionalissime sono le enteroragie (*Axisa*). Per converso mancano quasi sempre nella febbre tifoide: il dolore all'epigastrio, le artralgie, i sudori profusi e la sudamina. Ma nell'inizio della malattia questi segni non si hanno ed è quindi lasciato incerto il diagnostico anche perchè il catarro bronchiale non è più così frequente sintoma dell'infezione tifoide, nel primo periodo, come lo era in passato; sintoma che quasi sempre manca nella febbre di Malta nei primi giorni e negli ultimi della sua evoluzione clinica. Altri segni diagnostici compariscono più tardi. Essi sono: le facili ricadute spontanee (*onde febbrili di Hughes*), la lunga durata della coda febbrile, il facile mutare dell'ora d'insorgenza della elevazione termica, la talvolta duplice o triplice elevazione quotidiana, la profusa estuazione e la rilevante anemia. In genere può dirsi che quando la febbre supera nella durata i tre mesi e non viene sostenuta da complicanze, quasi mai è di natura Eberthiana. Naturalmente questo quadro differenziale tra le due infezioni viene tracciato più per dovere di descrizione sintomatica anzichè per necessità diagnostica, perchè questa viene esaurita con certezza matematica colla siero-reazione di Wright o di Widal. Ma queste non sono, pur troppo, alla mercè di tutti i medici, e fino a quando la tecnica moderna non avrà indicato « un metodo pratico ed alla portata di tutti » la rassegna e la valutazione differenziale dei sintomi s'imporrà come un dovere di coscienza verso coloro che son privi della più sicura risorsa diagnostica.

Rispetto alle *forme febbrili tubercolari*, cominciando dalla *granulosa* si può affermare che in questa ultima la febbre presenta una notevole somiglianza col tipo continuo-remittente, od irregolare della febbre di Malta. Invero essa si rivela con un'ascensione termica più o meno rapida, decorso continuo-remittente, con inizio o defervescenza a tipo intermittente e con periodo di stato presentante oscillazioni larghe e prolungate, e remissioni notevoli, o cadute della temperatura con profusa estuazione. Il sensorio di solito è libero, non intensa la cefalea, modico il delirio quando è presente, non si hanno sussulti tendinei, nè carfologia, nè cofosi proprio come nella febbre di Malta di notevole gravità. L'appetito manca, la sete è viva, la lingua un po' arida e solo rossa ai bordi, il ventre è stitico, le feci solide, di rado diarrea; esiste spesso iperestesia e dolorabilità diffusa alle pareti ad-

dominali, le urine sono normali. Sulla cute non si trova roseola e solo assai di rado si ha tumore di milza. Non si hanno come nella febbre di Malta nevralgie varie, e viceversa esiste una dissociazione tra P. R^o. e T^a. che ne costituisce uno dei migliori segni diagnostici. Inoltre in questa forma il respiro, senza importanti lesioni del polmone, si presenta frequente e consociato a notevole anossia ed a tormentosa asfissia. In questa acuta infezione bacillare in opposizione a ciò che si osserva nella febbre di Malta può esservi fotofobia, anisocoria ed ambliopia più o meno accentuata. Se questo nucleo di sintomi si svolge in un soggetto con eredità tubercolare e colle note morfologiche caratteristiche di tale eredità, con tumefazione dei gangli peribronchiali, apprezzabile alla percussione, con presenza di tubercoli miliarici nel fondo dell'occhio allora la diagnosi assume il carattere di certezza.

La febbre di Malta che assume il tipo di *febbricola* o *febbre indeterminata e lenta* può essere confusa:

a) Con una *febbre sifilitica*.

Sono criteri diagnostici differenziali, di grande, ma non assoluta importanza: la presenza della macro-poliadeniti nelle classiche sedi; la dolorabilità alle tibie per una lieve periosteite. Sintomi subiettivi assai importanti sono: la cefalea e i dolori osteocopi nelle ore notturne per i quali vien turbato il sonno agli infermi e mal ridotta la nutrizione. Nel più dei casi quella che decide la diagnosi è la cura anticeltica che deve essere fatta anche quando il colpito affermi di essere immune, o la reazione di Wassermann riesca negativa.

b) Con una *tubercolosi lenta delle sierose e delle glandole*: i criteri differenziali si hanno all'esame dell'addome e dall'oftalmocuti-reazione (1).

c) Anche coll'*ascenso latente del fegato* è stata equivocata la febbre di Malta. Ma un esame attento farà riconoscere una pregressa dissenteria, od un trauma dell'epate, od una infezione febbrile settica precedente. L'esame del fegato mostrerà che è dolente ad una pressione anche moderata, e la sua superficie meno resistente della normale, notevolmente aumentato il volume, e la vicina pleura talvolta secondariamente lesa. Segno poi importantissimo per differenziare la febbre miltese dall'ascenso epatico, e da tutte le febbri suppurative in genere, è la leucocitosi con polinucleosi che si osserva in quest'ultime. Nella prima c'è leucopenia con mononucleosi come già scrivemmo.

d) Col *Kala-azar* la differenziazione riposa sul notevole aumento di volume della milza e del fegato che in esso si osserva, sui ricorrenti fatti intestinali, sulle emorragie cutanee ed epistassi e sul partico-

(1) Arnaldo Cantani *junior* ha pubblicato pregevoli studi su queste febbri e additato largamente i mezzi diagnostici.

lare colorito cutaneo. Nel periodo di inizio la siero-diagnosi di Wright toglierà ogni dubbio.

Diagnosi batteriologica. — La Commissione inglese per lo studio della febbre mediterranea a Malta stabilì nel 1904 che la siero-rea-zione di Wright fosse dimostrativa alla diluizione di 1:30. Tale cri-terio si ritenne valevole sino al 1911 quando cominciarono i primi disaccordi. D'Amore dimostrò per il primo che il potere agglutinante di un siero melitense reagisce in maniera diversa su diversi stipiti di melitense. Poi Carriou e Anglada, anche in seguito ad indagini spe-rimentali, affermarono che il siero è con sicurezza dimostrativo di in-fezione melitense solo ad un tasso non inferiore ad 1:200; Bassett-Smith ad 1:400; Martel e Chrétien ad 1:100; Salvatore ad 1:40. In seguito alcuni studiosi hanno proposto di distruggere le coagglutinine even-tualmente presenti nel siero mediante il riscaldamento di 56° C. per un'ora e mezza (Nègre e Raynaud, Bassett-Smith, Nicolle e Conor, Saiasawa, ecc.). Però nemmeno su questo punto esiste accordo poichè Carriou e Anglada, Martel, Tenore e Chrétien non avrebbero sempre ottenuto la distruzione delle coagglutinine col riscaldamento a 56°.

Cantani dopo aver fatto rilevare le principali sorgenti del di-saccordo propone le seguenti norme di tecnica:

1° usare culture giovani (di 20-24 ore) su agar semplice; 2° pre-parare emulsioni di melitense diluite e non dense; 3° allestire, subito dopo, la diluizione del siero; 4° leggere i risultati dopo 4-24 ore da che i tubicini contenenti le emulsioni di melitense con il siero diluito furono messi in termostato; 5° gli stipiti per le emulsioni debbono essere ben controllati prima della prova; 6° devesi saggiare l'ag-glutinazione con vari stipiti ed usare quelli che non sono molto agglutinabili; 7° devesi riscaldare per mezz'ora il siero a 56°; 8° la diluizione 1:50-100 permette di stabilire con esattezza il diagnostico quando si siano usate e seguite le norme di tecnica consigliate.

La ricerca culturale quando è possibile è la più sicura.

A. Latto-reazione. Zammit fu il primo a scoprire la presenza di agglutinine nel latte delle capre infette ed ha additato il seguente metodo per riconoscerla. In una data quantità di soluzione fisiologica si emulsiona un'ansa di coltura re-cente di melitense. Una goccia di questa emulsione si unisce con una goccia del latte da esaminare e tale mescolanza viene aspirata in un tubo di vetro a piccolissimo diametro che si tiene per 12 ore in posizione verticale. Se nel latte stanno agglutinine i micrococchi precipitano in fondo al tubetto ed il liquido soprastante diviene limpido. Pulvirenti invece del latte propone il siero di lat-te; Pisani il siero ottenuto dal latte cagliato. Virgilio di recente ha usato il metodo precipitante.

Durata della malattia ed esito. — I casi letali decorrono fino al 20° giorno al massimo. I casi di media gravezza da 3-6 settimane, o con ondulazioni febbrili a due e più mesi. Nelle forme indeterminate

o lente anche parecchi mesi (Bruce fino a 18 mesi; Gabbi due anni e mezzo).

La mortalità a Malta è del 2 %. In nessun'altra regione è così alta.

Prognosi. — Varia a seconda che si tratta del tipo maligno e degli altri tipi della infezione.

Il primo è stato anche detto *letale* perchè la morte è frequente esito terminale della malattia. In simili casi si nota la temperatura molto alta, frequente la congestione e flogosi pneumonica, pronta ad intervenire la debolezza cardiaca. Nei casi nei quali la temperatura sola si presenta alta fino dai primi giorni, non si hanno complicazioni polmonari o segni di precoce debolezza cardiaca, la prognosi è meno grave specie se si tratta di soggetti giovani e se non hanno segni di lesione renale.

Nelle forme di media gravezza o nelle forme miti la prognosi *quoad vitam* è favorevole ove non insorgano complicazioni imprevedibili quali un'enterite acuta, lo svolgersi di una tubercolosi latente, o l'aggravarsi di una precedente affezione cardiaca. Non altrettanto è a dirsi *quoad valetudinem*. La malattia ha una durata assai lunga e spesso determina uno stato anemico rilevante, ed è seguita da tormentose nevralgie (sciatiche, spesso), o da veri e propri processi nevritici, o da irritabilità cardiaca, da digestioni stentate, da affanno, da astenia.

Terapia. — Il trattamento sino a questi ultimissimi tempi era puramente e parcamente sintomatico. Ma dopo la scoperta dell'infezione spontanea della capra si sono ripresi gli studi per una siero-terapia, che iniziati da Wright vennero continuati da Eyre, che mise in uso il siero di capre ripetutamente inoculate col micrococco e presentante reazione agglutinante ad 1:3000. Egli lo usò contro la infezione melitense sperimentalmente provocata nella scimmia. Ma ebbe risultato negativo. Il siero non venne sperimentato sull'uomo. Come alla siero-terapia così si pensò alla *vaccinazione*. I risultati che parvero promettenti, si debbono ad Eyre. Egli inoculò ripetutamente scimmie con culture di micrococco uccise col calore e vide comparire nel sangue la reazione agglutinante ad 1:5000. Le scimmie che furono così trattate, vennero sottoposte alla iniezione di culture virulente di micrococco e non presentarono la febbre come quelle non vaccinate e serventi di controllo. Dall'animale l'esperimento si trasportò all'uomo e si vide che la iniezione del vaccino micrococcico solo raramente è seguita da disturbi locali o generali; l'immunità data da uno o due dosi di vaccino non supera i due mesi. Appare però dimostrata la sua efficacia quando venga usato nelle capre presentanti il latte infetto. Questi studi non ebbero seguito sulle prime ed ora sono stati ripresi.

Il trattamento con mezzi medicamentosi è puramente sintomatico;

ma anche questo deve essere fatto parcamente. In linea generale si può con assoluta certezza affermare che nessuno dei molti medicinali antisettici ed antitermici usati fino a qui è, nemmeno al minimum, durevolmente efficace. Alludo soprattutto al chinino vuoi usato per os che per iniezioni sottocutanee; ai vari preparati salicilici (non escluso il salol); al calomelanos. La loro inefficacia è stata segnalata per il chinino da Boileau a Rummo; da Giuffrè a Gabbi e constatata da Bruce, Hughes e da moltissimi altri. Le dosi massicce ringagliardiscono la febbre, anzichè abbatterla: le piccole dosi l'attenuano, ma non modificano in nulla la sindrome che l'accompagna. Anche il calomelanos nulla modifica e solo promuove la evacuazione delle feci. Di recente Scordo ha praticato le iniezioni endovenose nelle capre sperimentalmente infette ed è riuscito a spegnere l'infezione. Ebbe due guarigioni anche nell'uomo. Il metodo dovrebbe essere sperimentato su larga scala.

Nel primo settenario dell'infezione quando la temperatura è un po' alta e la idroterapia non è possibile, io ricorro a piccole dosi di euchinina associata a salol e prescrivo abbondanti clisteri di timol in soluzione all'uno per 8 mila. Io non ha mai osservato danni, forse un tenue beneficio nell'intensità dei sintomi. Se debbo giudicare dal fatto che parecchi medici di Sicilia e Calabria hanno adottato questo metodo di cura debbo arguire che pur essi si sono convinti di un reale sebbene piccolo, benefico effetto curativo. Se però, fatto esperto da un numero grandissimo di casi, diagnostico sin dall'inizio la forma clinica ed i sintomi sono miti, allora la terapia si riduce alla semplice espressione: *letto e latte!* Non bisogna assolutamente lasciarsi commuovere dalla resistenza di alcuni infermi al latte e bisogna convincerli che con un'altra alimentazione il più spesso avverrà danno, specie se è in parte costituita da cibi solidi. Nel caso che la febbre assuma il tipo ondulante, o quello indeterminato e lento allora si consiglierà il *cambiamento d'aria* che in molti casi è di una grande efficacia.

Nelle forme che vorrei chiamare caudate per il lungo e disperante decorso è in taluni casi dannoso insistere nella dieta latte, perchè questa dopo un certo tempo non è più tollerata non solo, ma non basta nemmeno per poco a far argine alle rovine organiche del processo febbrile ed alla progressiva anemia. In tali contingenze la nutrizione in parte solida si impone come estrema necessità e possono e debbono essere fatte le iniezioni sottocutanee arsenico-ferrugginose. La via per os riesce, di solito, dannosa per l'infermo: almeno questa risulta dall'esperienza mia e di altri.

Il medico deve lasciare che la infezione si esaurisca spontaneamente. Interverrà solo quando qualche sintoma minacci da vicino la vita dell'infermo, ciò che del resto è assai raro: in caso contrario non conviene intervenire.

Riguardo alle indicazioni speciali ad alcuni sintomi aggiungerò che per la febbre molto alta è utile la idroterapia (bagni o tiepidi o freddi); pei dolori il piramidone e l'aspirina; per la stitichezza le pillole del Frank, i sali di Montecatini, ecc.

Profilassi. — Questa deve aver di mira tanto le sorgenti dell'infezione che l'individuo che ne è colpito.

Nel primo caso è alla capra che va essenzialmente portata l'attenzione. I consigli sono:

1° di bere latte bollito; 2° di evitare di mangiare latticini di capra; 3° di eliminare le capre infette o sopprimerle; 4° d'isolare i capretti nati da madre infetta.

Per l'individuo colpito occorre ricordare: 1° che le urine e le feci sono veicolo di micrococco epperò occorre avvertire coloro che lo assistono; 2° che esistono dei *portatori cronici* della infezione e che la eliminazione del micrococco dura a lungo nei convalescenti (Shaw, Vaccaro, Missiroli); 3° che la vaccinazione antimicrococcica ha dato utili risultati (Eyre, Wright, Bassett-Smith).

Febbre paramelitense. — Il fatto che alcuni malati col quadro classico della infezione melitense non presentavano affatto la tipica siero-reazione di Wright condusse a scoprire la esistenza di un paramicrococco che non reagisce come il micrococco.

Le ricerche di Nègre e Raynaud confermate da Nicolle hanno aperto un nuovo campo di studi. La prima dimostrazione clinica della esistenza di questa febbre paramelitense deve a Bassett-Smith il quale ottenne col siero di un infermo una tipica siero-reazione con un paramicrococco inviatoagli dagli osservatori francesi.

Non si hanno ancora ricerche dirette a stabilire la esistenza di sintomi speciali alla infezione paramelitense, o di sintomi che presentano qualche diversità con quelli della febbre melitense.

Certo è che la scarsa o nessuna influenza dei sieri antimicrococcici in molti casi può trovare nella esistenza della paramelitense una plausibile spiegazione.

BIBLIOGRAFIA.

U. Gabbi. *Febbre di Malta*. Relazione al Congresso di Med. Int., 1906. — *Idem*. Relazione al Congresso Calabro-Siculo, 1907. — A. Cantani. *La Febbre di Malta a Napoli*. Napoli, E. Pierro, 1908. — P. Fiorentini. *Sulla diffusione della febbre del Mediterraneo nell'Italia meridionale e nella Sicilia*. Riforma Medica, 1908, n. 6. — Giuffrè. *La febbre Mediterranea (pseudo tifo) secondo gli studi recenti*. Palermo, Reber, 1907. — A. Trambusti e G. Donzello. *Tentativi di sieroterapia nella setticemia di Bruce*. Febbre Med. Atti Soc. Ital. di Patologia, 1908. — F. Pulvirenti. *La deviazione del complemento nella febbre di Malta*. Policlinico, 7 marzo 1909. — U. Gabbi. *Malattie tropicali dell'Italia meridionale e della Sicilia*. II edi-

zione, Messina, Libreria Principato, 1911. — **U. Gabbi**. *Lavori del R. Istituto di Clinica Medica di Messina*. Fasc. II, 1907, Messina, vol. I e II. — **Eyre**. *The pathogenesis of micrococcus melitensis*. Proceed. Roy. Soc. of Edinburgh, vol. XXIX. — **Lagriffoul e Roger**. *Sur la persistance de la réaction agglutinante dans la fièvre de Malte*. Comp. R. Soc. Biol., 15, VII, 1910. — **Rouslaeroix**. *A propos du séro-diagnostic de la fièvre de Malte*. Ibid. March. 17, 1911. — **J. C. Kennedy**. *Vaccine treatment of Malta Fever*. Journ. Roy. Army. Med. Corps, Sept. 1910. — **Prynne**. *H. V. Case of M. Fev. treated with vaccine*. Ibid. Nov. 1910. — **E. H. Ross**. *The elimination of Malta Fever from Port-Saïd*. Ibidem. June, 1911. — **D. Bruce, Horrocks, Gilmour, Zammit etc.** *Report of the Commission for the investigation of Mediterranean Fever under the supervision of an advisory Committee of the Royal Society*. London, Harrison and Son's. St. Martin's Lane, April, 1904-08. — **Simond, Aubert Blancard e Nilo**. *La fièvre de Malte a Marseille*. Bull. de la Soc. de Path. exotique, Juillet, 21, 1909. — « Bulletin de l'Office international d'Hygiène publique ». (1912, Luglio). *Distribuzione, etiologia e profilassi della Febbre mediterranea*. — **Nègre e Raynaud**. *Infection des Paramelitensis par l'épreuve de la saturation des agglutinines*. Comp. Rend. Soc. de Biol. 1912, vol. 72, n. 24. — **Bassett-Smith**. *The diagnosis and treatment of undulant or Med. Fever*. Journ. of Hygiene, 1912, vol. XII, n. 4. — **F. Scordo**. *Studi sperimentali sulla Febbre del Mediterraneo*. Malaria e mal. dei paesi caldi. Anno III, Fasc. 1, pag. 1, 1912. — **U Gabbi**. *Sulle varietà microsplenica e splenomegalica della Febbre del Mediterraneo*. Ibid., pag. 76. — **A. Vallet e L. Rimbaud**. *Etude expérim. de l'agglutination du micrococcus melit.* Compt. Rendus. Soc. de Biol., 1913, vol. 74, n. 7. — **G. Trotta**. *I processi suppurativi nella Febbre mediterranea*. Riv. crit. di Clin. Med., 1915, vol. 14, n. 37, pag. 577. — **L. Viganò**. *Die thermopräzipitinreaktion des Maltafiebers*. Centralbl. f. Bakt. 1 Abt. Orig., 1913, vol. 70, n. 3/4. — **G. Izar**. *Sulla chemoterapia dell'infezione melitense*. Pathologica, 1913, vol. V, n. 121, pp. 662-676. — **Jount. C. E.** *Malta Fever in the United States*. Military Surgeon, 1913, vol. 33, n. 6, pag. 540. — **A. Cantani**. *Ulteriore contributo sul valore della reazione agglutinante per la diagnosi della Febbre di Malta*. Malaria e mal. dei paesi caldi, 1914, vol. V, n. 2, pp. 65-79. — **C. Kennedy**. *Prelimin. note on the presence of agglutinin's for the microc. melit. in the milk and blood-serum of Cows in London*. Proc. Second All India Sanitary. Conf., 1912, vol. 3, pp. 300-310. — **I. P. W. Bassett-Smith**. *The agglutination of microc. melit. by normal cow's milk*. Lancet, 1914, March 14, pp. 737-739.

In Italia hanno pubblicato pregevoli studi: Fiorentini, Pollacci, Donzello, Caracciolo, Spagnolio, Signer, Venza, Maggiore, Amore, Evangelisti, Cippitelli, Trulli, Neri, Spiga, Bianchini, Lumbroso, Gatto, Pulvirenti, Pisani, De Nunno, Chirico, Izar, Longo, Raspaolo, Montefusco, Virgilio, Cantieri, Lucibelli, Ferro, Martelli, Ranieri, Timpano, Chimera e molti altri studiosi.

CAPITOLO V.

Da vibriobacilli.

Colera.

(*Colera-morbus* — *Morbo asiatico*).

Definizione. — Il colera è una malattia infettiva acuta, contagiosa, che si diffonde rapidissimamente in maniera epidemica, e costituita da un'enterite specifica, specialmente localizzata, al tenue e caratterizzata dai seguenti sintomi: deiezioni, rare in principio eppoi frequentissime, di feci poltacee prima e quindi sierose, contenenti in sospensione dei granuli risiformi; vomito ostinato e violento preceduto da anoressia, nausea, accompagnato a sete ardente, e seguito da stato algido, nel quale la faccia assume un particolare aspetto, la voce diviene afona, il respiro penosamente dispnoico ed associato a barra epigastrica, il polso debole e frequente, la cute fredda, e l'urinazione insufficiente spesso con sèguito di anuria. Chiude la scena morbosa l'abbassamento profondo, o l'elevazione altissima della temperatura od una complicanza quando la infezione ha esito sfavorevole: la cessazione della diarrea e la ripresa della calorificazione, del circolo e delle secrezioni nei casi favorevoli.

Il nome della malattia ebbe assegnata una etimologia varia che non importa rilevare perchè contraddittoria. Con esso in breve noi intendiamo denotare una enterite specifica acutissima della quale è sintoma culminante un flusso diarroico cui rapidamente si aggiunge uno stato di algidità (Maragliano).

Focolai endemici. — La malattia, che fa parte del gruppo delle pestilenziali ed è tipicamente esotica, presenta tre focolai endemici.

A) **FOCOLAIO INDIANO.** — Il focolaio endemico veramente classico, è quello *indiano* (o *delle Indie inglesi*). Le prime notizie storiche intorno ad esso ci vennero da un medico portoghese, Garcia da Morta, nel 1543; poi da Lasègue de Presle nel 1761, e da Sonnerat nel 1768-1771. Tale focolaio abbraccia tutta la valle del Gange dalle origini fino al suo delta.

Da esso si ebbero sei esodi i quali determinarono delle vere *pandemie*.

Il *primo esodo* si osservò nel 1817 e durò sino al 1823. Dalla valle superiore del Gange e dal Bramaputra il morbo si diffuse a Jessore, a Calcutta e quindi a Bombay. Poi:

a) da Calcutta si propagò: 1° all'Indocina, Singapore, Siam, Cocincina, Cina, Isole della Sonda, Molucche, Filippine, Giappone; 2° all'Isola di Maurizio (fu vettrice una nave da guerra inglese) e di qui all'isola della Riunione e nell'Africa Orientale;

b) da Bombay si diffuse a Bassora nel fondo del Golfo Persico e di lì alla Persia, alla Siria fino ad Astrakan (prima penetrazione in Europa).

Il *secondo esodo del colera* si verificò dal 1826 al 1837 ed avvenne a mezzo delle carovane. Comparve nell'India (Bengala) nel 1826-27, poi nel 1828 passò nell'altipiano del Tibet e nel 1829 in Persia. Di qui due correnti:

1°) *Settentrionale*: dalla Persia ad Astrakan e di qui rimontando il corso del Volga il colera si diffonde in Europa dall'E. all'O. (Russia, Rumania, Germania, Austria Ungheria, Inghilterra e dalla Germania alla Francia, Lussemburgo, Belgio, Olanda).

2°) *Meridionale*: si diffonde in Palestina, Siria e di qui all'Egitto, a Tunisi e ad Algeri e quindi alla Spagna, Francia Meridionale, Italia Settentrionale (1835) (e da questa nel 1836-37 a tutta l'Italia facendo migliaia e migliaia di vittime). Dall'Inghilterra si diffuse a Quebec di dove passò al Canada e dopo d'avere invaso l'America del Nord, si trapiantò nell'Australia.

Il *terzo esodo* del colera si osservò dal 1846 al 1862. Avvenne tanto per via marittima che terrestre. Da Lahore, centro di partenza, si diffuse prima nell'India e di qui:

1°) per terra: nella Persia, nell'Arabia, nella Mesopotamia, nella Siberia (1847) e quindi nella Turchia, Paesi Danubiani, Austria-Ungheria, Grecia, Russia, Germania, Inghilterra, Irlanda, Olanda, Belgio, Danimarca, Norvegia (1848). Nel 1849 si diffuse in Francia e nell'Italia meridionale ed insulare. Da noi riapparve nel 1854-55 e 56 determinando gravi epidemie;

2°) per mare: da Calcutta invase la China, e le isole Filippine; da Bombay (1846) si diffuse all'Egitto, alla Tripolitania, alla Tunisia, all'Algeria.

Il *quarto esodo del colera* avvenne nel 1863-1867. Nel 1863-1864 scoppiò nell'India e si diffuse alla China ed al Giappone, poi nel 1865 si diffuse alla Persia, alla Siria di dove passò in Egitto, Nubia, Abissinia, Marocco, Algeri e di qui a Malta, nell'Italia inferiore (Sicilia), Francia, Spagna, Russia, Germania, Belgio, ecc. Nell'Italia l'epidemia si rinnovò nel 1867. In Russia vi restò fino all'anno 1872.

Il *quinto esodo* del colera (1883-1896), muove dall'India, nel 1884 tocca la Francia, la Spagna, l'Italia ed in Italia rimane fino al 1887 e 1888. Nel 1892-1896 si diffonde alla Russia, Germania, Belgio, Olanda, Austria-Ungheria. In tutti gli anni dal 1892 al 1896 restò presente in Russia e Turchia: dal 1892 al 1894 serpeggiò in Germania, Austria-Ungheria e nel 1893 si ebbe una piccola epidemia anche in Italia.

Il *sesto esodo* origina anch'esso dal focolaio indiano nel 1899 e

si localizza sulle prime nella Persia. Di qui pare si sia diffuso nella Russia Asiatica (Siberia) nel 1902. Nella Russia Europea fece capolino dalla Persia e più precisamente dalla città di Bagdad. L'invasione colerica avvenne nel 1904 per tre vie: dalla città di Tauris (frontiera terrestre del Caucaso); da Teheran (dal lato del mar Caspio); da Mesched (verso le province Transcaspiene). Da questa ultima città si diffuse nell'agosto a Bakou, nel settembre a Tzarow e nell'ottobre prima a Samara eppoi ad Astrakan. Da Tauris si propagò nel Caucaso.

Nel 1905 scoppiò nella Polonia russa e nella Prussia. Nel 1906 la Russia restò indenne dall'infezione colerica, ma nel 1907 scoppiò in 50 Governi dell'impero localizzandosi specie in quelli attraversati dal Volga medio ed inferiore. Nel 1908 si diffuse al S.-S.O. ed al N.O. estendendosi in 69 provincie: Pietroburgo venne gravemente colpita. Nel 1910 le provincie invase dal colera erano 72. Nel 1910 (luglio) scoppiò nelle Puglie e quindi si diffuse nel Napoletano e nell'Italia inferiore isole comprese. Di qui si diffuse al Nord Italia e Tripoli. Indi comparve nell'Austria-Ungheria, Stati Danubiani, Turchia, Grecia e con qualche caso in Francia (Marsiglia) e Germania. Nel 1912 e 1913 l'Italia è immune. Nel 1913 inferisce negli Stati balcanici, in Turchia, Grecia; nei primi del 1914 qualche caso ancora si osserva in Asia Minore; sul finire in Turchia, Stati Danubiani, Austria-Ungheria.

B) FOCOLAIO DELLE INDIE NEERLANDESI. — Centro principale della epidemia colerica, sarebbe l'isola di Giava. Una grave epidemia venne descritta nel 1629 da Bontius. Gli autori francesi affermano che nel 1865 alcuni abitanti dell'isola in pellegrinaggio alla Mecca vi trasportarono la infezione, e che di qui (pare con un naviglio mercantile) sia passata in tutti i paesi del Nord Africano e quindi del Continente Europeo. Emigranti tedeschi la diffusero nell'America del Nord e di qui venne trasportata al Brasile e Paraguay.

C) FOCOLAIO DELLE INDIE FRANCESI. — Le Dantec afferma che il colera è endemico nel Tonchino, nell'Annam e nella Cocincina, e che si hanno endemo-epidemie più o meno gravi. Il colera che scoppiò nel 1884 a Tolone sembra fosse proveniente dal focolaio indocinese.

Colera e pellegrinaggio della Mecca. — In questa città, capitale dell'Hedjaz, convengono ad onorare il profeta Maometto, che v'è nato, i mussulmani di tutti i paesi. Vi arrivano:

a) *per la via del mare*: a Diebbe e Jambo sul mar Rosso giungono ogni anno circa 140 vapori carichi di pellegrini dalla China, India, Malesia, Zanzibar, Persia, Egitto, Tripoli, Tunisi, ecc.;

b) *per la via di terra*: seguendo le seguenti vie carovaniere:

1° via di Siria: per i pellegrini turchi; 2° via del Cairo: per i musulmani dell'Egitto, Tripoli, Tunisi, Marocco, ecc.; 3° via di Mesopotamia: per i pellegrini del Tibet e dell'Eufrate; 4° via di Njebad: per i pellegrini della Persia; 5° via del Jemen: per le carovane del Sud.

Sono circa 400 mila mussulmani che vengono di ogni dove alla Mecca e che vivono in pessime condizioni igieniche dato il grande affollamento che vi si verifica, e date le baldorie che seguono dopo il sacrificio del capretto, imposto dal loro rito religioso. In seguito a tanta agglomerazione si sviluppano malattie infettive e fra queste il colera, così che la Mecca viene considerata come una specie di stazione di cambio (*station de relais*) fra l'India e l'Europa. L'esperienza del passato assicura che le epidemie che scoppiarono in Europa e nel Nord Africano fecero sempre la prima tappa alla Mecca « creando qui come un centro di rinforzo » nel quale la infezione acquistava nuova potenza per spingersi a tappe verso il Mediterraneo. Non essendo il colera endemico a Hedsasz debbono esistere delle condizioni che ne favoriscono l'importazione e le epidemie. Noi le abbiamo precedentemente accennate (F. Borel).

Principale luogo d'origine del colera. — È l'India principalmente ed essenzialmente. In essa si debbono distinguere due zone:

1° *endemica*: è questa una immensa regione alluvionale che è costituita dal delta-formato dai tre fiumi: Hongli, Gange e Bramaputra (Vallata del Gange principale);

2° *epidemica*: quella dove il colera si diffonde cioè lungo i fiumi, le strade carovaniere e le vie ferrate.

Nel Bengala la epidemia ha origine tanto d'estate come d'inverno (periodo delle piogge). In agosto, a Madras, si ha il massimo delle piogge e dell'epidemia colerica ed è qui che si ha la più alta percentuale di mortalità per colera (Hirsch).

Etiologia. — *Batteriologia.* — Che il colera fosse malattia infettiva ed altamente contagiosa era ammesso da antico tempo. Ma le prime nozioni positive intorno all'agente infettivo datano dal 1883.

In Egitto scoppiò in quell'anno una grave epidemia e vi si recarono per studiarne la etiologia due missioni scientifiche: quella tedesca capitanata da Koch e della quale facevano parte Fischer, Gaffky e Treskow; e quella francese con Strauss, Roux, Nocard e Thuiller. Toccò a Koch l'onore della scoperta del bacillo patogeno nei grani risiformi delle dejezioni dei colerosi.

Morfologia del bacillo. — È un piccolo bacillo lungo da $1\frac{1}{2}$ a 3 micron, a forma di virgola (*commabacillo*, *bacillo virgola*), d'onde il nome che gli fu dato da Koch (vedi tav. II). A 30' è dotato di movimento vivacissimo che perde a 16'. Esso è provveduto di un unico ciglio

ad una estremità. In cultura si formano come delle spirali. Nei liquidi si sviluppa alla superficie formando veli densi ed opachi. Se essi sono acidi non si sviluppa. Si colora con tutti i colori di anilina, ma abitualmente si adopera la soluzione di Ziehl. Il ciglio si mette in evidenza nel metodo di Giemsa. Non resiste al Gram. Non è sporigeno.

Sviluppo. — Il vibrione, essenzialmente aerobio, si sviluppa in tutti i mezzi nutritivi a condizione che siano molto alcalini:

a) in *gelatina*: questa si fonde a scodella e dopo otto giorni è tutta fusa; b) in *agar-agar*: dopo 18-24 ore appaiono colonie pallide, opalescenti a luce riflessa e zigrinate in superficie e talvolta brune; c) su *patata*: vi forma una sottile patina brunastra, filamentosa; d) in *latte*: vi si sviluppa e non lo coagula; e) in *brodo*: forma dopo 18-24 ore un intorbidamento e quindi una pellicola che s'attacca al vetro circostante; f) in *peptone* all'1% si sviluppa in 6-8 ore; g) in *siero di sangue*: pure si sviluppa, ma lo liquefa rapidamente; h) in *agar-sangue*: dà origine a colonie con alone chiaro.

[I bacilli virgola che si incontrano nei casi di colera presentano le note morfologiche sopra descritte. Ma è bene però rilevare che i singoli articoli dei quali viene costituito il germe colerigeno nelle culture possono presentare delle variazioni nel loro incurvamento e nella loro lunghezza. Così è dato talvolta di trovare in alcuni esempi o dei bastoncini rettilinei, o forme ovoidali, o rotonde come dei cocchi, oppure delle spirali più o meno lunghe risultanti da vibroni in fila. Che i caratteri morfologici non siano immutabili lo prova il fatto che i vibroni conservati in laboratorio presentano sulle prime delle vere mutabilità di forma anche in rapporto agli stipiti dai quali provengono. Baerthlein, a riguardo di queste mutazioni morfologiche, affermò che esiste anche una regolare rispondenza fra il tipo della colonia e la morfologia del vibrione, e che questa dipende dal mezzo culturale. Csernel non ha potuto confermare le vedute di Baerthlein, però la influenza del mezzo culturale sulla forma del commabacillo è ammessa da molti osservatori (Gaffky, Calmette, ecc.). Bittrolff dopo Pfeiffer ha studiato le alterazioni che si osservano nei vibroni quando vengono iniettati nella cavità peritoneale di una cavia. Già dopo un'ora perdono il loro movimento, tendono a tumefarsi e ad assumere forma di fuso. In seguito, da 3 a 4 ore dopo, originano da essi dei corpuscoli o granuli minutissimi rotondi dotati di movimento. Dopo la sesta ora non si osservano che questi corpicciuoli. Nell'essudato peritoneale dopo la morte della cavia non si trovano che scarsissimi vibroni].

Resistenza del vibrione. — Il vibrione muore a 80° dopo brevissimo tempo (5 minuti): a 56° dopo un'ora: non resiste all'essiccamento, ma resiste a temperatura molto bassa (ghiaccio). Nell'acqua

distillata muore dopo 24 ore: in quella potabile può durare alcune settimane; in quella di mare pure per un certo tempo. (Zammit isolò dall'acqua di una delle insenature del mare a Malta il commabacillo; in essa erano versate le materie fecali dei colerosi). Il commabacillo può vivere nelle acque dei fiumi. Panayotatou ha trovato che l'acqua del Nilo non sterilizzata uccide il vibrione in un tempo che varia da 1 a 13 giorni. Ciò sarebbe dovuto all'influenza di batteri (4 specie) che hanno azione antagonista col vibrione. Questo fu anche trovato nel limo dei fiumi. Le riprese delle epidemie in taluni distretti della Russia (1907) e nella Prussia (1905) sembra abbiano avuto origine fluviale. Non vive in simbiosi con quelli della putrefazione.

Non vive nei mezzi acidi. Nel vino muore dopo 1/2 ora, nella birra dopo tre; nel caffè (6 %) dopo due, nel latte non sterilizzato da 2 a 3 giorni: in quello sterilizzato assai più a lungo. Pollak ha studiato la vitalità del germe colerico sugli aranci, sui limoni, mele, spinaci, lattuga e cicoria. Tanto i frutti che le erbe erano stati immersi prima in una soluzione salina nella quale era stata aggiunta una cultura vibrionica, e venivano tenuti entro cilindri di vetro molto alti e coperti, esposti all'aperto in piena luce, oppure entro le stanze del laboratorio. Egli trovò che il vibrione può vivere sugli aranci una settimana; sui limoni due settimane e sulle mele anche maggior tempo; sulla lattuga fino a 29 giorni. Di qui la razionalità del precetto di adattare il pericolo di mangiare frutta e verdure in tempi di epidemia.

Della Vida ha dimostrato con rigorose esperienze, che le ostriche poste in acqua di mare prima sterilizzata e poscia inquinata con uno stipite di vibrione di Koch, *si infettano*: Lombardo che perdono di virulenza: il vibrione venne ottenuto da colture del mantello e del fegato. Gosio poté isolare questo germe da grossi vermi raccolti nel fondo di un laghetto la cui acqua fu trovata infetta di vibrione di Koch (Palermo).

(L'importanza pratica della prima come della seconda constatazione è notevole. Gosio poi ha messo in rilievo che i vermi sono coprofagi e che possono migrare in acque di uso pubblico ed inquinare. Inoltre essi di notte vengono alla superficie del suolo, rigurgitano ovunque i materiali ingeriti e quindi su ortaggi, frutta *et similia*).

Attività biologiche del vibrione. — Il vibrione produce sulle patate, dopo un tempo relativamente lungo, pigmento; nei mezzi contenenti zucchero, dell'acido lattico: nel siero laccamuffato induce modificazioni di colore; bleu negli strati superficiali, rosso in quelli sottostanti (medi), un po' meno rosso nei profondi. Nei mezzi con peptone dà luogo ad *indolo* ed a *nitriti*; il primo risulta quale azione specifica del vibrione sul peptone; i secondi per riduzione dei nitrati presenti in piccolissima copia nei mezzi nutritivi. La colorazione rossa che si provoca quando alla cultura in peptone si aggiungono alcune gocce di acido solforico è prova della contemporanea presenza di quei due prodotti di trasformazione.

Il bacillo virgola possiede, come ha dimostrato Gaffky nel 1887, *proprietà emolitiche*: la emolisina ha la proprietà di antigene, vale a dire iniettando negli animali le culture filtrate di colera che contengono la emolisina si provoca la formazione di antiemolisine e quindi di sieri antiemolitici. Questa proprietà è posseduta in varia misura da tutti i vibrioni agglutinabili, però in taluni che pur sono fortemente emolitici, non sempre si ottengono emolisine solubili. Le preparazioni dei sieri antiemolitici ed i saggi relativi di emolisine e di siero non permettono ancora, come ha creduto Kraus, di avere un elemento differenziale tra i vari stipiti di vibrioni. Secondo lui e Ruffer i vibrioni colerigeni non hanno mai azione emolitica, ma Huntmüller ed altri hanno confermato che questa proprietà spetta anche ai veri vibrioni colerigeni. La dimostrazione di tale proprietà emolitica può essere fatta su mezzi contenenti emazie tanto solidi che liquidi.

Il vibrione è dotato di proprietà *tossiche*. Koch per il primo ammise la esistenza di una tossina secreta dal bacillo, ma ogni tentativo di isolarla dalle culture (come quelle di altri batteri) è riuscita vana fino al 1896 Roux, Metschnikoff e Salimbeni credettero di avere estratto tossine solubili varie non modificabili coll'ebullizione, ma alterabili al contatto dell'aria. Pfeiffer di fronte ai risultati negativi delle sue indagini emise l'ipotesi che il veleno batterico fosse di natura diversa. Egli ottenne dalla macerazione e dalla vibriolisi una sostanza molto tossica che chiamò *endotossina* e che resiste senza attenuarsi alla temperatura di 60° per la durata di un'ora. Essa è mortale in pochi minuti per la cavia se somministrata in dosi forti. Con iniezioni di endotossine e con quelle intravenose di culture viventi si ottengono *sieri antitossici*. Gli animali resi immuni danno un siero che messo in contatto colla tossina la neutralizza immediatamente. Di recente Cicconardi, col metodo di Galeotti, ha ottenuto una tossina che con pochi milligrammi si mostrò capace di uccidere conigli di peso medio sia con iniezione endovenosa che endoperitoneale. Essa potè determinare manifestazioni cliniche simili a quelle che si osservano nell'uomo.

Ma di ciò diremo più ampiamente trattando la patogenesi dell'infezione colerica.

Razze di vibrioni colerici. — Si ammettono vari stipiti o razze di bacilli colerici che si riscontrarono nelle passate epidemie ed anche nell'ultima del 1910. Essi differiscono non tanto morfologicamente quanto per le loro attività e reazioni biologiche. Nella epidemia di Germania del 1892-94, in quella di Lisbona del 1904 e di Roma del 1903 furono isolati dei vibrioni che non presentavano le solite caratteristiche di fronte alla influenza patogena verso gli animali, all'influenza sul latte, alla reazione dell'indol, ecc. Sarebbero i colera-simili.

Essi sono:

1° il *vibrione di Finkler e Prior*: fu trovato in casi di colera nostras o di enterite grave. Esso offre lo stesso aspetto e si colora come il vibrione di Koch; determina la peritonite se viene iniettato nel peritoneo della cavia e scioglie la gelatina senza produzione di gas; la reazione dell'indolo nelle colture in acqua peptonata o manca od è lentissima a prodursi;

2° *vibrione di Zoberndorfer*: presenta la stessa forma e proprietà culturali, ma non provoca peritonite microbica, nè produzione dell'indolo;

3° *vibrione di Calmette*: trovato nel colera scoppiato in Cocincina, si presenta più corto, dà sull'agar-agar una coltura più abbondante; coagula il latte e produce nel cane, per iniezione endovenosa, un tipico attacco di colera (?);

4° *vibrione di Deneke*: fu isolato da un vecchio formaggio: liquefà rapidamente la gelatina;

5° *vibrione di Metschnikoff*: fu trovato da Gamaleja nei polli. Cresce su patate formando strie brune e coagula il latte. È monotrico. È patogeno per i piccioni, contrariamente al vero commabacillo.

Potere patogeno del vibrione di Koch. — Accenneremo ai vari metodi proposti per dimostrarlo.

a) *Metodo di Nicati e Rietsch*. — Questi due osservatori hanno proceduto nella maniera seguente: in una cavia, previa disinfezione cutanea, hanno aperto il peritoneo e quindi iniettata la coltura direttamente nel duodeno. Ottennero la infezione.

b) *Metodo di Koch*. — Koch neutralizzava il succo gastrico introducendo prima nella cavia con una sonda del carbonato di soda in soluzione al 2 % e successivamente la coltura del vibrione. Nel tempo stesso iniettava sotto la pelle e nel peritoneo 1 cmc. di tintura di oppio. Nel 90 % dei casi la cavia moriva con diarrea ed in istato di algidità.

c) *Metodo di Pfeiffer*. — Pfeiffer usò nei suoi esperimenti una coltura virulenta e la iniettò nel peritoneo di una cavia: ne avvenne la morte per peritonite.

d) *Metodo di Metschnikoff*. — Metschnikoff introduceva nella bocca di un coniglio del latte contenente una coltura in agar di bacillo virgola: nel 50 % dei casi i conigli morivano con sintomi colerici. Identici risultati si ottenevano inoculando la coltura direttamente nelle vene; uguali risultati per os nei gatti e cani giovani e nel ghio.

Patogenicità per l'uomo. — Hanno valore dimostrativo i casi di colera accidentale di laboratorio: caso di Kolle nel 1884, i casi di Pfeiffer e Pfuhl (quello di Pfeiffer fu molto grave!), e quello del dott. Orgel di Amburgo che rimase vittima dell'infezione.

Fecero esperimenti nell'uomo: Rochefontaine, Rueger, Klein, Wall, Haesterlik, Metschnikoff, ma i risultati furono solo questi: diarrea, crampi, afonia, oliguria. Nessuno morì. La conclusione di questi risul-

tati non può essere che questa: che è varia tanto la tossicità del germe (la quale può variare per ripetuti passaggi nelle sostanze culturali) come quella della recettività personale. Anche i famosi esperimenti di Pettenkofer ed Emmerich ebbero risultato incompleto, ma Emmerich ingerendo i vibrioni rese la sua prova inservibile alla dimostrazione per avere bevuto subito dopo molta birra.

Terreni culturali e diagnosi batteriologica del commabacillo. —
Sono consigliabili come mezzi culturali i seguenti:

a) *Peptone*:

Peptone Witte secco	gr.	10
Sale marino	»	10
Nitrato di potassio	»	1
Carbonato di soda	»	2
Acqua distillata	»	1000

Si ottiene così una soluzione madre che deve essere diluita nove volte prima di essere usata.

b) *Peptone*:

Peptone secco	gr.	1
Sale marino	»	0,5
Gelatina	»	2
Acqua	»	100

Alcalinizzare debolmente colla soda (Metschnikoff).

c) *Agar-Dieudonné*:

Sangue di bue defibrinato e soluzione normale di potassa a parti eguali sterilizzate all'autoclave	Parti	3
Agar comune neutro	»	7

Deve essere versato subito in piastre che vanno lasciate 5 minuti a 65°, o 48 ore alla temperatura del laboratorio. In questo secondo caso vanno rovesciate ed aperte perchè si dissecchi alquanto la superficie e si ottenga in parte l'alcalinità.

Esse devono essere usate entro 5 giorni e non prima di 18 ore dal momento nel quale sono allestite.

Haendel e Baerthlein hanno studiato il valore di alcuni metodi che hanno una certa affinità col precedente e cioè: 1° quello di Neufeld e Woihte che agguingono alle piastre preparate come col metodo Dieudonné dell'acido lattico; 2° quello di Esch che è fatto con emoglobina e soda caustica; 3° quello di Pilon, che è costituito di sangue e soda caustica; 4° quello di Moldovan, nel quale le proporzioni del sangue alcalino sono minori, cioè 1 a 4 in luogo di 3 a 7.

Haendel e Baerthlein ritengono che i risultati migliori si hanno col mezzo originale, sebbene la modificazione di Neufeld e Woihte dia eccellenti risultati. Signorelli osservò che aggiungendo all'agar la dalia i vibrioni colerasimili vi si sviluppano assai male di fronte al vibrione di Koch. Perciò ritiene utile per la diagnosi batteriologica l'agar colorato. Ma Krumwied e Pratt ne contestano il reale valore.

d) *Bile di bue.* — Ottolenghi ha preparato ed usato con vero successo il seguente terreno di coltura: a bile fresca di bue si aggiunge il 3 % di una soluzione al decimo di carbonato di soda. Il vibrione vi si sviluppa rapidamente e rigogliosamente.

e) *Siero specifico agglutinante.* — Bandi ha proposto il seguente metodo. In provette sterili a forma di imbuto e poste sopra un sostegno si mettono 5 cmc. di soluzione acquosa di peptone all'1 % e 5 cmc. di soluzione di Na Cl all'1 %. Vi si aggiunge siero anticolerico agglutinante nella dose corrispondente a metà del suo valore agglutinante assoluto: cioè per 5 cmc. di acqua peptonata 0,001 di siero agglutinante ad 1:10000. Indi si infetta il liquido con un'ansa di feci coleriche. Se dalla 2^a alla 7^a ora compariscono fiocchetti alla superficie che calano a fondo, allora la diagnosi di colera è certa perchè essi son costituiti da vibrioni agglutinati. (Secondo Schürman e Abelin-Rosenblat il metodo è poco attendibile. In Italia però salvo lievi modifiche (Lombardo) è quasi generale il consenso sul suo valore).

Si sono descritti numerosi altri metodi che o sono modificazioni dei precedenti o rappresentano metodi veramente nuovi. Però meglio è attenersi a quelli sopra descritti e specie a quelli Dieudonné e Ottolenghi che danno, in tempo relativamente breve, un responso sicuro nella grandissima maggioranza dei casi.

Identificazione del vibrione colerigeno. — Reazione agglutinante. — Il siero di un animale reso immune contro un vibrione acquista la proprietà di immobilizzarlo, di agglutinarlo quando si trova sospeso in un liquido, e di ridurlo in granuli (batteriolisi). Questa attività specifica può essere esattamente valutata dal tasso delle varie diluizioni alle quali il siero è capace di produrre tanto l'agglutinamento che la batteriolisi in date condizioni ed in un tempo determinato.

Si chiama *titolo agglutinante* di uno siero, il titolo della diluizione in acqua fisiologica, della quale 1 cmc. è capace, alla temperatura di 37° ed entro due ore, di agglutinare completamente un'ansa di coltura in agar tenuto da 18 ore in termostato alla temperatura di 37°.

Anche i sieri normali posseggono di fronte ai batteri proprietà agglutinanti anche discrete, ma queste sono invece molto elevate in quelli degli animali immunizzati (immun-siero). Per il vibrione colerico s'impiega di preferenza l'immun-siero di coniglio o quello di cavallo. Il titolo agglutinante varia in limiti abbastanza larghi, ma non si deve adoperare che il siero che lo abbia eguale o superiore ad 1/5000. Per essere sicuri nei risultati non bisogna agire che con colture pure e recenti. Dunbar ha cercato di ottenere una preliminare prova diagnostica su materie fecali sospette effettuando la prova di agglutinazione nel modo seguente. Sopra due vetrini si mettono due gocce: l'una di immun-siero diluito ad 1/5000 e l'altra di siero nor-

male della stessa specie ad 1/50. In entrambe si aggiunge un po' di materia fecale sospetta e si osservano a goccia pendente. Se nella materia vi è quasi solo il bacillo si ha questo risultato: che lo si vede mobilissimo nel siero normale diluito ad 1/50: nell'altra è agglutinato già dopo 5 minuti. I risultati sono netti quando i vibrioni non sono scarsi e non vi sono altri batteri.

Reazione batteriolitica. — Reazione di Pfeiffer. — Si definisce come titolo batteriolitico di uno siero la diluizione in brodo di carne tale che 1 cmc. addizionato di un'ansa di cultura virulenta su agar-agar (da 18 ore in stufa a 37°) iniettato nella cavità peritoneale di una cavia, presenti entro un'ora la quasi totale trasformazione dei vibrioni in granuli.

Come immun-siero si adopera quello di coniglio. Il procedimento di Pfeiffer è il seguente: in un cmc. di brodo si scioglie un'ansa di cultura di vibrione nata da 18 ore e vi si aggiunge siero anticolerico tipo nella quantità necessaria a produrre la batteriolisi. Si inietta il miscuglio nel peritoneo di una cavia a mezzo d'un ago a punta smussa. Dalla cavità si prelevano tratto tratto piccole quantità di liquido peritoneale a mezzo di una pipetta di vetro a punta affilata (cavia A). In una seconda cavia si inocula la miscela batterica senza il siero (cavia B). In una terza cavia s'inocula la miscela batterica alla quale si aggiunge siero normale in proporzione dieci volte maggiore del siero anticolerico iniettato nella cavia A (cavia C). Il liquido peritoneale estratto dopo 20-40 minuti od un'ora, deve essere esaminato in goccia pendente e con forte ingrandimento. In quello ottenuto dalla cavia A i vibrioni si presentano ridotti in granuli; in quello ottenuto dalle cavie B e C i vibrioni si presentano intatti e mobilissimi. Però si ricordi che per avere il fenomeno della batteriolisi è necessario che il vibrione possenga un alto grado di virulenza.

Quando si abbiano dei vibrioni sospetti il processo di Pfeiffer ha veramente valore diagnostico. Con l'immun-siero si sono potuti differenziare due gruppi di vibrioni: quelli che non agglutinavano che con dosi di siero al titolo di 1/20-1/50 come il siero normale e questi presentavano i caratteri propri del vibrione *però parecchi avevano più ciglia*; gli altri che agglutinavano con debolissima dose di siero: 1/1000-1/2000. Ora questi reagivano prontamente alla prova di Pfeiffer ed erano meno *ciliati* (se ne distinsero 4 varietà). Nelle recenti epidemie si constatò che i vibrioni di quest'ultimo gruppo non mancano mai. Essi presentarono i fenomeni d'agglutinazione e di batteriolisi costantemente, la quale è più accentuata negli animali a sangue freddo (Lombardo).

Il fenomeno dell'agglutinazione fu anche usato per stabilire se un determinato individuo che aveva presentato i sintomi del colera fosse stato realmente colpito da questa infezione. Se il siero aveva proprietà

agglutinanti ad 1/1000, da 1/2000 sui vibrioni colerici la dimostrazione aveva caratteri di sicurezza.

Deviazione del complemento. — Date le proprietà emolitiche del vibrione del Koch si ricorse anche alla deviazione del complemento per identificare la specie. I primi e più importanti esperimenti furono fatti da Crendiropoulo usando come alessina il siero fresco di cavia o di coniglio. In seguito si accinsero ad sperimentare anche Desch e Kohn, Neufeld e Händel, ma ebbero risultati contraddittori. Amako e Kojima usarono come antigene l'estratto acquoso di tre o quattro differenti ceppi di colera ed ottennero la fissazione del complemento: a) in cinque su 17 portatori cronici; b) in 15 su 34 casi di colera mite; c) in 28 su 28 casi di media od estrema gravezza. Non si ottenne in 2 casi fulminanti ed in 2 con reazione tifoide. Il potere agglutinante spesso, ma non sempre, corrispondeva al potere di fissazione del complemento. Anche Appiani da noi in Italia ebbe risultati contraddittori.

Epidemiologia. — Il colera si osserva nell'India più intenso nella stagione delle piogge (estate). Le epidemie, o pandemie, che si verificarono in Europa, ebbero sviluppo quasi costantemente durante la stagione estiva. La diffusione può avvenire: a) per via *idrica*; b) per contagio *diretto* o *indiretto*.

La diffusione per via idrica è oggi matematicamente provata. La chiusura d'una condotta d'acqua potabile infetta riduce subito ed in maniera rilevante una epidemia. La via idrica è anche rappresentata da canali o da fiumi. Essa si differenzia da quella per contagio sia per la rapida e notevole ascensione del numero dei casi, come per la loro brusca discesa quando si elimina la causa, vale a dire l'acqua potabile infetta. Si è inoltre notato che quando in una località infetta scoppia un uragano e cade pioggia in abbondanza, allora vi è un improvviso e rapido aumento nel numero dei casi.

La diffusione per contagio può essere: a) *diretta*: vale a dire da malato a sano quando costui si imbratta le mani coi prodotti della diarrea o del vomito e porta alla bocca gli alimenti senza lavarsi; b) *indiretta*: vale a dire col contatto della biancheria sporca, degli abiti imbrattati da feci o dalle materie vomitate dai colerosi. I germi colerici possono rimanere virulenti per mesi e mesi!

La trasmissione e diffusione della malattia può avvenire a mezzo delle *mosche*. Chantemesse e Borrel trovarono il vibrione nella tromba e sulle zampe 17 ore dopo che le mosche furono messe in contatto con materiale colerigeno. Non solo, ma fu trovato il germe virulento anche nel loro intestino. Le mosche quindi possono diffonderlo inquinando alimenti (carni, frutta, insalate, ecc.). Coi primi freddi il colera si attenua e quindi scompare: così le mosche prima diminuiscono e poi spariscono. Di recente Barber ha additato le formiche e le blatte come portatrici di vibrioni colerici. Abbiamo già detto della possibilità

della diffusione dei vibrioni a mezzo delle ostriche (Della Vida, Pinzani, Ronchetti ed altri) e dei vermi (Gosio).

Ma una vera e grave via di diffusione del colera è rappresentata dai *portatori* (sani, convalescenti) del vibrione colerico. Si tratta nel primo caso di individui che godono salute perfetta e che eliminano quotidianamente colle feci dei vibrioni colerigeni virulenti. La scoperta venne fatta da Gotschlich a El Tor (Siria) e venne confermata subito dopo da ricerche fatte in Russia (Sacquepée ed altri) ed in Italia. Jatta nella passata epidemia colerica (1911) trovò che a Napoli il 19 % di individui sani che si trovarono in contatto con colerosi erano portatori di vibrioni. Questi, come quelli trovati nelle feci dei colerosi, erano molto virulenti, ma scarsi in numero: nel 15 % venivano del tutto eliminati in un periodo da 6 a 12 giorni. Greig trovò a Puri (India) circa il 25 % dei *contatti* con vibrioni nelle feci (?). Pottevin nell'inverno 1912-1913 esaminò ad El Tor 14 mila campioni di feci di pellegrini (principalmente egiziani) e trovò l'1,7 % con vibrioni. Se ciò venisse confermato da altre esperienze avrebbe per la diffusione del colera notevole importanza il fatto che i convalescenti di colera eliminano vibrioni fino al 28° giorno (Montefusco): fino a 35 (Lombardo) e fino a 51 (Zirolia). Questi però presentano secondo alcuni scarsa virulenza (Grixoni).

Un fatto degno di menzione è pure questo: che nei primordi di una epidemia si osservano casi di enterite grave e spesso mortale, nei quali non si scopre il vibrione di Koch. Gotschlich, Kolle ed altri pure non avrebbero trovato vibrioni specifici, ma ritengono che essendo presenti nelle feci altri vibrioni, questi solo siano caduti nella presa e non i colerigeni perchè scarsi, o casualmente non presenti nelle feci prese ad esaminare.

Cause predisponenti. — In genere le razze che abitano nelle zone tropicali sono più suscettibili di quelle che stanno nei paesi paratropicali e temperati. Le epidemie sono più livellatrici nelle razze colorate, specie la nera. La *età* esercita una sicura influenza: i poppanti sono immuni dalla infezione. La prima e la seconda infanzia presentano una morbilità molto minore che nello stato adulto e nella vecchiaia. Lo stato di *senilità* e di *demenza* rappresentano una condizione favorevole all'attecchimento del germe. Il *Sesso* non sembra presentare alcuna marcata influenza sullo sviluppo dell'infezione: a Genova, Maragliano in varie epidemie avrebbe trovato preponderanza dei casi nel sesso femminile (20 %). La *stagione* invece ne esercita una evidentissima: il colera scoppia nella calda stagione ed è massimo nel periodo di maggior calore; cede quando la temperatura discende sotto i 10° (Maragliano). La *professione o mestiere* facilita l'attecchimento se è tale da mettere in contatto con colerico (medici, infermieri, piantoni di guardia, becchini) o con i suoi indumenti e bian-

cherie (lavandai). La *miseria fisiologica ed i debilitamenti* da malattie pregresse, creando un abbassamento della resistenza organica, rendono, com'è ovvio comprendere, facile l'attecchimento del germe e quindi la recettività più facile.

Cause determinanti. — In genere le perfrigerazioni improvvisi al basso ventre (uso di bevande ghiacciate, il ventre poco coperto ed esposto a correnti d'aria), i disordini alimentari, o l'uso di alimenti irritanti o mal preparati, rendono suscettibile l'organismo umano alla infezione. Gli stati diarroici, l'abuso dell'alcool sono condizioni che rendono meno facile la difesa dalla infezione. Se l'epidemia scoppia in un paese in preda a carestia la infezione colpisce e più fatalmente maggior numero di persone. In tempi di epidemia è prudente di non far uso di purganti forti.

Immunità regionale. — Si è veduto che in talune regioni pure penetrando il germe colerigeno, la infezione non attecchisce. Le cause del fenomeno non sono ancora ben note. Vi è chi ammette un'influenza del clima; chi la costituzione del suolo (i terreni alluvionali argillosi sarebbero favorevoli; i compatti, rocciosi e silicei, sfavorevoli alla diffusione del germe); chi una speciale immunità individuale della regione.

Durata delle epidemie. — Oscilla entro limiti ampi: la minor durata da 2-3 settimane, la maggiore da 4-6 mesi (Griesinger). Però vi sono epidemie che durano anni.

Cessazione delle epidemie. — Una condizione determinante chiarissima è l'intervenire della stagione fredda. Nei paesi dove il colera non è endemico si può giustamente pensare anche ad un graduale diminuire dalla virulenza del germe. Dati i notevoli acquisti nella conoscenza della etiologia, dobbiamo anche dire che l'applicazione rigorosa e pronta delle norme profilattiche può determinare sull'inizio lo spegnimento dell'epidemia (1).

Reviviscenza della epidemia. — Dopo la cessazione dell'epidemia, può avvenire che durante il periodo invernale nuovamente rinasca l'infezione in posto, senza che la si possa addebitare ad importazione da altri centri infetti. La ipotesi più naturale è quella della latenza del germe e dell'aprirsi delle condizioni favorevoli al suo manifestarsi, ma non tutti vi consentono. Furono emesse altre ipotesi che noi non vogliamo riferire perchè ci sembrano meno importanti.

Sintomatologia. — Il modo come si estrinseca l'infezione colerica giustifica anche dal punto di vista didattico la divisione del decorso clinico in quattro periodi: *a)* di incubazione; *b)* della diarrea premonitrice; *c)* dello stato algido; *d)* di reazione.

A) Periodo di incubazione. — Secondo Thoinot da poche ore a

(1) Ciò avvenne in Italia ad opera di una salda e pronta organizzazione dei mezzi difensivi posti in opera dalla Direzione Generale di Sanità del Regno.

cinque o sei giorni; secondo le ricerche di Banti (1887) alle quali io pure assistei quale medico interno dell'Arcisp. di Santa Maria Nuova dove era scoppiata una piccola epidemia, esso non durerebbe meno di 48 ore. Certo il periodo di incubazione è breve nei casi nei quali il germe è assai virulento. Devesi ricordare che vi sono individui che sono portatori cronici di germi.

B) *Periodo della diarrea premonitrice o di invasione.* — Si osserva assai più raramente nei paesi caldi che in quelli temperati e freddi. La diarrea comparisce specialmente nelle ore notturne ed è caratterizzata dall'evacuazione di materie fecali e fecaloidi e poscia da un liquido che prima presenta colore verdastro (bile) e poi assume color caffè e latte, o decotto di riso: solo eccezionalmente può presentare sangue (Griesinger). Le evacuazioni sono precedute semplicemente da borborighmi o da lievissimi dolori. Questo periodo che va senza febbre, è solo accompagnato da stanchezza e svogliatezza: dura da uno a più giorni.

Periodo dello stato algido o di stato pp. detto. — È stato diviso in due: un primo periodo o delle evacuazioni ed un secondo di algidità vera e propria.

1°) p. *delle evacuazioni*: in questo campeggiano, inseguendosi, i quattro sintomi seguenti: a) *flusso gastro-intestinale*. Il soggetto presenta i primi disturbi nelle ore notturne e le evacuazioni prima lontane si seguono poi con grande frequenza: ogni 15-20 minuti. Il liquido è sulle prime di colorito giallo-verdastro, poi quello del latte e caffè e poi del latte (siero di latte) o decotto di riso e contiene in sospensione dei granuli risiformi in copia più o meno considerevole. La quantità nelle 24 ore può essere di più litri (sino a 7!), l'odore fetido prima lo è meno col progredire della malattia; la reazione alcalina, la densità tra 1005 e 1012. Può contenere il 98 % di acqua: vi si trovano cloruri, fosfati e solfati, urea ed albumina. Dà in maniera spiccata la reazione dell'indolo. All'esame microscopico si trovano resti di cibo, cristalli di triplofosf. ammon.-magnesiaco, epitelio intestinale alterato, granuli di grasso, e qualche globulo rosso; e batteri diversi tra i quali il vibrione colerico; b) *il vomito* segue ai disturbi diarroici e solo di rado li precede. Le materie vomitate sulle prime sono residui di alimenti, poi si ha materiale porraceo o bilioso, indifferente, a reazione acida prima, di poi alcalina, con densità da 1002 a 1005. La quantità da 1/2 litro a parecchi: contiene residui alimentari, leucociti, epiteli e ciò che più monta dei granuli risiformi. Esso si associa abbastanza presto a singhiozzo, ed a nausea assai intensa in principio, poi meno. Compariscono quindi: c) *crampi*: colpiscono di solito i polpacci e nei casi gravi anche altri distretti muscolari. Possono presentarsi ad accessi parossistici. In taluni rarissimi esempi essi sono così diffusi (gambe, coscie, tronco, braccia e mani) da aversi il

diritto di pensare ad una forma spasmodica dell'infezione colerica; *d*) voce *fessa*: la voce prima si affievolisce eppoi muta di timbro; *e*) un *particolare habitus*: il malato presenta la faccia sparuta e la fisionomia come di chi si trovi colpito da gravissimo malore; gli occhi smorti colle occhiaie cerchiato di nero; la pelle, pallida, fredda coperta da un lieve sudore viscido, le estremità fredde. Già in questo periodo la lingua è divenuta rossa ed asciutta; la sete ardente, inestinguibile; il ventre represso e le urine scarse e dense.

2°) *stadio dell'algidità*. Colle gravi perdite di acqua dalla superficie intestinale l'organismo esaurisce le sue riserve e segnatamente poi quella nel sangue. In conseguenza ne risentono: *a*) la *circolazione*: il polso si fa frequente, vuoto, filiforme; le vene si rendono appariscenti con colorito turchino-scuro; il cuore perde progressivamente nella validità delle sue contrazioni ed i toni vanno sempre più facendosi deboli e cupi, la sua sezione destra si dilata (Maragliano). La cute, specie quella delle estremità, si va facendo cianotica e fredda; *b*) la *respirazione*: questa per le modificazioni della crasi del sangue è resa difficile assai: si ha una vera e propria dispnea e tanto più penosa in quanto che si complica con un sintomo assai molesto, la *barra epigastrica*, che è costituita da un senso di oppressione e di angoscia veramente indicibili. Il ritmo del respiro diviene nella fase ultima aritmico prima e poi può assumere il tipo Cheyne-Stokes. La voce diviene afona; *c*) la *calorificazione*: si determina tosto o tardi, l'*algidità* che si manifesta con freddo ai piedi prima e poi man mano a tutto il corpo; la lingua pure diviene fredda ed appena può muoversi perchè asciutta avendo cessato la secrezione salivare; l'alito è freddo. L'algidità periferica non sempre è accompagnata da algidità centrale, ma spesso da ipertermia centrale: l'esperienza insegna che questo è un segno dello stato preagonico; *d*) l'*assorbimento*: questo comincia a cessare già nella cavità gastrica, nella quale nemmeno i medicamenti vengono assorbiti. Pure la via cutanea e sotto-cutanea non sono più capaci di assorbire e solo la venosa permette di introdurre liquidi isotonici a riparare alle enormi perdite d'acqua dei tessuti; *e*) l'*uropoiesi*: la secrezione dell'urina nello stato algido è ridotta quasi sempre a zero. Nei casi poi nei quali il processo si complica prontamente di nefrite l'anuria può essere un sintomo precoce ed essere precursore di una vera e propria forma di uremia; e quindi di pessima prognosi. In rarissimi casi dopo l'anuria si sarebbe osservata la urinazione (urinazione preagonica). Nello stadio in esame si rende assai più manifesto il cosidetto:

Abito colerico: i malati giacciono immobili sul dorso e come anientati; l'occhio semispento è in parte coperto dalla palpebra; le occhiaie sono profondamente infossate e cerchiato di alone bluastrò, le pupille sono alquanto dilatate, la sclerotica presenta delle macchie

scure e la cornea talvolta infiammata. Il naso si profila, le ossa faciali sporgono per la rapida scomparsa del pannicolo adiposo, le labbra cianotiche sono quasi incollate ai denti; un pallore livido impartisce al viso una espressione profondamente alterata; un aspetto agonico. La cute del corpo è fredda e ricoperta di un sudore freddo e vischioso, la mano e le unghie cianotiche e la cute increspata (mano di lavandaia). Nei giovani l'algidità è cianotica (colera bleu), nei vecchi pallida. Lo stadio algido dura da poche ore a 3-4 giorni: la durata media è di 24 ore.

D) *Periodo di reazione*. — E' caratterizzato dal riprendersi delle funzioni del circolo e del respiro e quindi della calorificazione e delle secrezioni urinaria e salivare. Si distinguono quattro forme di reazione:

a) *reazione regolare*: questa si osserva nei malati che non hanno presentato la infezione colerica molto grave. Il determinarsi di questo periodo è segnalato dal rianimarsi dell'attività cardiaca e quindi da una più attiva circolazione per la quale la cute si fa più tumida e calda; dal diminuire dello stato dispnoico e dal mitigarsi della barra epigastrica nel mentre che la cianosi si attenua o si dilegua. In relazione a ciò le funzioni di assorbimento dello stomaco si ristabiliscono e così la secrezione urinaria. Devesi però notare che la urina presenta albumina in quantità più o meno rilevante e talvolta pigmento biliare. Nel sedimento si riscontrano cilindri epiteliali ed epitelio renale e vescicale. L'urina è povera di urea e di cloruri. Ma mano mano si delinea il periodo di reazione, la urina cresce e si ha vera poliuria con urea in aumento e comparsa di zucchero, però transitoria;

b) *reazione abortiva*: in questa si osserva il fatto paradossale che mentre il torace brucia, le estremità rimangono fredde. Nè il polso, nè il cuore dopo un primo accenno riprendono la validità; nè la secrezione dell'urina aumenta. I malati rimangono abbattuti, sonnolenti e dopo qualche tentativo lieve di risveglio ricadono nello stato di algidità e muoiono;

c) *reazione congestiva*: alle volte nell'uno o nell'altro organo si determina una reazione violenta: se nel polmone, può svilupparsi una polmonite o una bronco-polmonite; se nei centri nervosi, in un primo periodo può aversi uno stato di eccitazione con delirio, convulsioni e contratture, e poi coma con arrossamento della faccia, delle congiuntive, ecc. Ora questo complesso di fenomeni può accompagnarsi ad una vera e propria elevazione febbrile con turbamento del ritmo del respiro. La gravità di questa reazione è estrema poichè l'esito è quasi sempre letale;

d) *reazione tifoide*: questo stato riproduce tutto il quadro clinico di una grave infezione tifoide, con temperatura febbrile, o normale o subnormale. L'esito è quasi sempre sinistro e quando si verifica la

guarigione allora si osservano complicanze. La durata di questa reazione, che i tedeschi chiamano colera-tifo, è da 5 a 10 giorni.

Sangue. — Nell'ultima epidemia colerica si sono istituite indagini chimico-fisiche sul sangue dei colerosi. Si è constatato che esso è di frequente incoagulabile e povero di acqua e che la sua alcalinità è notevolmente diminuita. A tale riguardo Sellards e Shaklee notano che come nella intossicazione acida, anche i colerosi dimostrano una grande tolleranza per gli alcalini (bicarb. di soda specialmente). Il sangue presenta una notevole diminuzione di anidride carbonica. Essi ritengono che la eliminazione di alcali durante la diarrea premonitrice dia luogo ad una diminuzione della alcalinità relativa (Cantani seniore), senza escludere che nel colera si generi una quantità eccessiva di acido, d'onde una intossicazione acida (De Vaurel, Roux, ecc.).

Prevuacki trovò nel sangue meno cloro e più potassio; Emmerich e Truboy nitriti, e così Di Vestea, ma solo nel periodo di reazione.

Segale ha studiato il Δ del sangue e la conducibilità elettrica. Il Δ varia da -0.60 anche a $-0.86-0.93$. La conducibilità elettrica da $X - 104$ ad $X - 133$.

Rolla ha praticato uno studio sulla tossicità del siero di sangue dei colerosi e ha trovato che essa è notevole.

Maragliano ritiene che il sangue mantenga una capacità respiratoria perfettamente normale.

Esantemi del colera. — In non pochi esempi compariscono sulla cute degli esantemi che ricordano o il morbillo, o la scarlattina, l'orticaria, l'eritema nodoso, o l'eruzione miliare. Compariscono in periodi di reazione alla mano, al braccio, al dorso e durano uno o più giorni e sono seguiti da desquamazione.

Lesioni di innervazione. — Indipendentemente dalla maggiore o minore frequenza della diarrea e del vomito si manifestano, specie nel periodo di stato, fenomeni *acinetici* generali o localizzati (tra questi il lagoftalmo da paresi palpebrale (Maragliano), e fenomeni *iperacinetici* (crampi e rarissimamente anche delle convulsioni). L'eccitabilità elettrica e meccanica nei colerosi è in principio accresciuta, ma poi diminuisce (Maragliano). Anche la sensibilità cutanea si mostra perturbata in qualche caso: si ha una anestesia più o meno notevole che si verifica anche nelle mucose (bronchi).

La psiche di solito è integra: solo nei beoni e nei nevrotici possono aversi delirio e convulsioni. L'apatia è manifesta fin dall'inizio del periodo algido.

Altri perturbamenti nervosi possono essere: le vertigini ed una molesta sensazione di brividi alla colonna vertebrale. Anche l'afonia, secondo Maragliano, sarebbe il prodotto della turbata innervazione e non della speciale secchezza delle corde vocali determinata dalle perdite acquose. Però questo suo personale modo di valutare il sintomo

nel suo meccanismo genetico non è stato ancora accolto che da pochi studiosi del colera.

Forme cliniche del colera. — Vanno additate le seguenti:

A) *Colerina*: in questa si hanno in buona parte i sintomi dell'attacco colerico, pure ad inizio brusco. Se ne distinguono due varietà:

1° *diarrea semplice*: nella quale il flusso dura alcuni giorni e non si presenta mai con sintomi gravi;

2° *vera colerina*: questa compare nelle ore notturne, può associarsi a vomito e crampi, non a stato algido. La diarrea semplice come la colerina in tempi d'epidemia possono essere dovute alla paura ma spesso sono forme attenuate di colera;

B) *Colèra vero*: se ne distinguono due varietà:

1° *colèra lento*: in questo la sindrome arriva fino al periodo di reazione durante il quale può avvenire la morte o seguire la convalescenza;

2° *colèra rapido o pernicioso*: questo può presentare due forme:

a) *fulminante*: quando la morte sopravviene 10-12-24 ore dopo l'inizio;

b) *secco*: quando la morte avviene prima che sia avvenuta alcuna evacuazione.

Si sono poi distinte altre forme cliniche a seconda del sintoma predominante: colera *asfittico*; colera-*tifo*; colera *spasmodico*, ecc.

Diagnosi differenziale. — Sono possibili errori diagnostici:

1° col *colèra nostras* che si osserva d'estate in forma sporadica ed è quasi sempre determinato da un disordine alimentare più o meno notevole, o da cattivi alimenti o da un brusco raffreddamento all'addome. Il quadro dei sintomi riproduce quello di una forma di media gravità dell'infezione colerica. Non è contagioso. Dal punto di vista della diagnosi è importante questo: che le feci sono sierose, ma non contengono granuli risiformi. I germi batterici che lo producono sono molteplici;

2° con un attacco di *perniciosa algida*: il quadro clinico di esso è identico, rispetto all'inizio, che è brusco ed improvviso, ma si deve subito rilevare che non compare diarrea colle classiche feci, che v'è tumore di milza notevole a denotare una malaria pregressa o in atto, e che l'ambiente dove il caso si determina è grandemente malarico;

3° con un'*ernia strozzata*: la sindrome ricorda quella del colera secco, ma qui v'è dolore localizzato e vomito di materie fecaloidi. Si tratta poi di un caso isolato ed in soggetto quasi sempre con ernia incipiente;

4° con *avvelenamento per funghi*: in questo caso i dolori sono circoscritti dapprima all'epigastrio ed accompagnati da vomito violento di materiali fetidi talvolta: al vomito seguono evacuazioni frequenti di materie fecali le quali però non contengono i caratteristici grani risiformi. Nel sangue v'è leucocitosi (Gabbi); nelle urine è rara la comparsa dell'albumina;

5° con *avvelenamento acuto da sublimato corrosivo*: arsenico, tartaro stibiato, ecc.: in questi avvelenamenti il dolore all'epigastrio è acuto violento, subito seguito dal vomito ed in seguito da evacuazioni che possono essere sanguinolenti e certamente mai presentanti i grani risiformi.

Anatomia patologica. — La morte nel colera può avvenire o nel periodo algido od in quello di reazione ed il quadro delle lesioni presentare aspetto differente nei due differenti casi.

Nella morte che avviene nel *periodo algido* le lesioni sono meno complesse che in quella che avviene in periodo di reazione. Esse interessano:

1.° gli organi dell'addome e segnatamente l'*intestino tenue*. Il peritoneo si presenta asciutto. La *superficie esterna* delle anse intestinali presenta una colorazione rosso-cupa per congestione dei vasi della sierosa e questo dal duodeno fino al crasso: eccezionalmente anche il crasso può presentarsi vivamente congesto. Pure eccezionalmente si possono trovare delle ecchimosi più o meno rilevanti. La *superficie interna* si presenta come ricoperta da un pus denso e cremoso nei casi di colera gravissimo, fulminante (secco); nei casi letali, con diarrea, nel lume dell'intestino è raccolto un liquido chiaro contenente fiocchetti mucosi (grani risiformi). La mucosa si presenta, dopo lavatura, vivamente congesta e con qua e colà qualche piccola emorragia puntiforme od ecchimosi. I follicoli chiusi si presentano tumefatti, oppure scavati e con fondo ulcerato. Le placche di Peyer appaiono sporgenti per tumefazione e sono circondate da un alone più o meno vivamente iperemico. In certi casi si possono osservare delle ulcerazioni piatte della mucosa.

All'esame istologico si osserva nel tenue una completa disquamazione epiteliale: le cellule delle glandole di Lieberkühn sono lese, il tessuto adenoide offre larga infiltrazione leucocitaria diffusa fino agli strati prossimiori. Lo strato muscolare è intatto.

L'apparato uropoietico e precisamente i *reni*, di solito, si presentano più o meno profondamente lesi (Tria). Si constatano in essi le note spesso precoci di una tipica nefrite: sono aumentati di volume, congesti, la capsula si stacca facilmente ed al taglio la sostanza corticale si rileva aumentata di volume: all'esame istologico si nota disquamazione e lesione dell'epitelio glomerulare ed essudato albuminoso tra capsula ed ansa, e negli spazi intertubulari. Non tutti però ammet-

tono queste lesioni come il prodotto di una flogosi; taluni pensano si tratti di un processo degenerativo.

Il *fegato* si presenta spesso diminuito di volume e di colorito cupo, con macchie più o meno giallastre, cui corrispondono lesioni di maggiore o minore rilievo del parenchima epatico. Sono lesioni cellulari che vanno dalla tumefazione torbida alla degenerazione grassa.

Le vie biliari sono spesso lese. La colecistite fu trovata 42 volte in 430 autopsie: essa è catarrale od emorragica e qualche volta tipicamente essudativa. L'angiolite è molto meno frequente (Kulescha, Cagnetto). Nelle vie biliari il vibrione di Koch può persistere per lungo tempo. La bile costituisce un terreno favorevole allo sviluppo del germe, che vi è contenuto spesso in maniera molto notevole. Non vi perde affatto la virulenza. La *milza* è piccola a superficie grinzosa.

L'*apparato circolatorio* si presenta spesso leso. Si nota anzitutto la presenza di ecchimosi sottopericardiche ed endocardiche. Il cuore sinistro è contratto; il destro ripieno di grumi di sangue nero. Secondo le osservazioni di Leontiew nel connettivo adiposo che circonda i gangli del cuore si osservano iperemie ed emorragie. Le cellule nervose dei gangli presentano il citoplasma alterato variamente: dal rigonfiamento torbido alla degenerazione. Il nucleo si presenta eccentrico spesso e vacuolizzato o picnotico. Gli spazi linfatici pericellulari sono dilatati. Nei muscoli del cuore si possono osservare tanto la tumefazione torbida delle fibre che la degenerazione adiposa.

L'*apparato respiratorio* nei casi comuni non fa rilevare che ecchimosi sottopleurali o piccole emorragie. È stato anche additato un enfisema polmonare acuto. È reperto costante uno stato congestivo alle basi polmonari. Riguardo agli organi genitali nella donna sarebbe stato osservato uno stato di congestione che in taluni casi è seguito da reazioni flogistiche (Rebaudi). Anche nell'apparecchio sudorifero si verificano lesioni più o meno rilevanti (Rebaudi). Il midollo osseo, secondo le ricerche di Kulescha, si presenta spesso rosso. Le modificazioni, nel periodo di algidità, sono rappresentate da una iperplasia eritroblastica; nel periodo di reazione vi è iperplasia degli elementi leucocitogeni con leucocitosi.

Complicanze. — Si osservano:

- a) nell'*apparato digerente*: si può, cioè, osservare una vera cancrena intestinale ed emorragie;
- b) nell'*apparato respiratorio*: in periodo di reazione può aversi bronchite e bronco-polmonite;
- c) nell'*apparato uropoietico*: nefrite acutissima con susseguente uremia fulminante;
- d) nell'*occhio*: vere e proprie infiammazioni con necrosi a focolai;
- e) nell'*estremità*: la cancrena (rarissimamente);

f) esantemi cutanei: al braccio, al tronco, nel periodo di reazione e morbilliforme, od a guisa di cuticaria, o miliare. Sono fugaci.

Patogenesi. — Dalla scoperta del bacillo colerico ebbero origine varie teorie sulla patogenesi del colera.

Koch per il primo ritenne che il vibrione elaborasse una speciale tossina alla quale fosse essenzialmente dovuto il quadro clinico del colera. Essa necrotizza prima le cellule dell'epitelio intestinale, ne determina la desquamazione e viene perciò facilmente assorbita. L'attacco colerico quindi non sarebbe che una acuta intossicazione di natura batterica. Penetrata in circolo la tossina provoca poi la formazione di anticorpi; antitossine, vibriolisine, vibrio-agglutinine. Ma una prima quistione s'impose: le tossine sono esse il prodotto secreto del vibrione nell'ambiente in cui vive, oppure sono contenute nella cellula batterica e messe in libertà in seguito al suo disfacimento? Questa ultima ipotesi fu emessa prima dal nostro Cantani, il quale espresse l'opinione che l'avvelenamento colerico fosse appunto prodotto dagli stessi corpi dei vibriani morti. Pfeiffer dette base scientifica a questa ipotesi. Egli, in opposizione alla dottrina di Koch, trovò che i filtrati di brodo-culture coleriche anche a dosi assai alte non determinano fenomeni di avvelenamento: solo da quelle vecchie, per filtrazione, si ottengono sostanze velenose capaci di produrre negli animali da esperimento un avvelenamento analogo a quello ptomainico. In base a rigorose indagini affermò invece che le sostanze tossiche sono costituenti integranti dei corpi dei vibriani colerici. Le culture in agar uccise a 56°, cioè del tutto sterili, iniettate in piccole dosi nella cavità peritoneale della cavia ne determinano la morte (un ctgr. di cultura per cavia di 200 gr.). Le sostanze tossiche, le *endotossine*, sotto l'influenza del calore (sopra 60°) si dimostrano labili e danno origine a *veleni secondari* di minore tossicità (Gamaleia). Si ottengono questi colla ebullizione o con un prolungato riscaldamento a 80°, o per azione di agenti fisici. Convien quindi evitare procedimenti erronei nella preparazione della vera endotossina batterica. Essa si rende libera colla morte del vibrione colerico del cui protoplasma è parte integrante. Le iniezioni nella cavia di cultura vivente e di quella uccisa producono identico effetto: la morte. Gamaleia, a conferma della dottrina di Pfeiffer, trovò che mentre le culture di 15 giorni erano assai tossiche nei conigli, non lo erano i filtrati, e che la tossicità delle culture aumentava col riscaldarle più volte a 56-60°, producendo cioè la morte dei vibriani e determinando così la liberazione della tossina. Mediante estrazione con acqua distillata e scuotimento Carrière e Tomarkin avrebbero ottenuto sostanze tossiche. Macfayden triturando culture colla pressione a temperatura di aria liquida ottenne una endotossina capace di determinare un siero antitossico, che risultò curativo per la infezione nelle cavia.

Ma la dottrina di Koch delle sostanze tossiche solubili secrete del vibrione sembrò avere avuta una prova sperimentale da Metschnikoff, Roux e Salimbeni. Con sacchetti di collodio sterilizzati contenenti peptone o brodo seminati di vibrioni, e posti nella cavità peritoneale delle cavie, si produsse la morte di questi animali senza che i vibrioni passassero dai sacchetti nella cavità peritoneale. Non solo: ma i vibrioni coltivati nei sacchetti con frequenti passaggi ed in nuovi animali avrebbero dato origine a veleni che inoculati negli animali provocarono la formazione di anticorpi. Senonchè giusta ci appare l'obiezione di Kolle e Schürmann, che gli studiosi francesi non abbiano escluso che nei sacchetti si formassero, come talvolta nelle culture ordinarie, delle endotossine per i vibrioni che vi periscono. Inoltre i veleni da essi ottenuti sono termostabili mentre le vere tossine sono termolabili. La dottrina delle sostanze tossiche solubili sembrò pure riprendesse nuova forza dagli studi di Kraus che studiando vari ceppi vibronici non trovò nelle culture di tutti le sostanze tossiche. Ora se la endotossina è il prodotto della vibriolisi, essa avrebbe dovuto essere presente in tutte le culture. Però anche tralasciando dal considerare che è varia la vitalità e virulenza di ogni ceppo non si può non rilevare che le sostanze tossiche (che agivano sui polli, cavie, ecc.) erano termostabili e che termolabile fu solo quella ottenuta da un vibrione ottenuto dai colerosi di Saigon. Inoltre le sostanze solubili ottenute da Kraus non avevano le identiche qualità, nè apparivano capaci di provocare delle antitossine nel senso della legge dei multipli (Ehrlich). L'apparire di esse era associato a quello della presenza di notevoli quantità di emolisine. Ora queste non sono il prodotto *costante* dei vibrioni colerici nelle culture, ciò che fa pensare che varii l'attività dei vari ceppi e che taluni possono anche generare occasionalmente veleni solubili, o liberare endotossine per una rapida plasmolisi.

Segale ha fatto giustamente osservare che se è vero che la dottrina delle endotossine ha base nel fatto che esse provocano negli animali, anticorpi ad azione agglutinante o litica sui vibrioni, ciò non sta però matematicamente ad indicare che la patogenesi tutta della malattia sia in rapporto con le endotossine stesse, la cui esistenza del resto venne di recente provata anche dal Krawkow e dal Cicconardi (nucleo-proteide del colera). Intanto potrebbe anche darsi, secondo Fränckel, che i tossici siano prodotti dall'azione dei vibrioni sul contenuto intestinale e più precisamente sulle albumine organiche. Segale in un lavoro assai bene condotto su questa via ha tentato di dimostrare la identità dei reperti fisico-chimici del sangue nell'anafilassi, nell'intossicazione peptonica e nel colera. La intossicazione tossi-peptonica fu già ammessa da Bouchard, Petri e Alt. Ora nella intossicazione colerica si avrebbero: la ipotermia, l'abbassamento della pressione arteriosa, la inibizione della coagulabilità del sangue, le

emorragie viscerali, l'alterata capacità respiratoria del sangue, il rigonfiamento polmonare acuto e la leucopenia. Non solo, ma anche una forte e progressiva diminuzione dell'alcalinità, una cospicua variazione nel contenuto in sostanze altamente rifrangenti, un aumento di sostanze osmoticamente attive, nessuna modificazione nel numero degli elettroliti dissociati, e un aumento nella sierotossicità. Ora tutto questo quadro si ha nell'anafilassi e nell'intossicazione tossipeptonica. Non cade dubbio che la ipotesi abbia un certo grado di verisimiglianza. Riassumendo: la sindrome potrebbe essere prodotta: o dalle endotossine, o dai veleni solubili, o dai prodotti tossici derivanti dall'azione del vibrione sulle albumine organiche.

Ma vi sono altre ipotesi da considerare.

Emmerich ha sostenuto fino dal 1893 che l'avvelenamento colerico non è che un avvelenamento da nitrati: 1° per l'identità dei sintomi e delle lesioni organiche nei due avvelenamenti; 2° per la proprietà del vibrione colerico di ridurre rapidamente i nitrati in nitriti; 3° per l'occorrere di copiose quantità di nitrati negli alimenti e nell'acqua; 4° per la benefica influenza esercitata dall'azione del permanganato nel corso del colera (vedi più avanti); 5° per la identità del quadro clinico nelle cavie infette dal vibrione e quelle avvelenate con nitriti; per la maggiore rapidità del quadro nelle cavie infettate di vibrione quando l'alimentazione sia ricca di nitrati (rape). Contro questa dottrina si elevarono solide obiezioni: 1° non si trova nel sangue dei colerosi la stria emoglobinica come nell'avvelenamento per nitriti; 2° il quadro perdura anche quando si eviti la somministrazione di sostanze contenenti nitrati; 3° i sali nitrosi sono relativamente poco tossici e si possono riscontrare nelle deiezioni di molti malati di malattie differenti ed in maggior misura che nel colera (Di Vestea).

In conclusione la dottrina mista delle tossine solubili e delle endotossine domina oggi il campo. Quanto al meccanismo patogenico dell'infezione ci sembra accettabile quanto scrive il Maragliano: che nel colera il bacillo di Koch determinerebbe in primo luogo le manifestazioni intestinali, poi darebbe luogo alla elaborazione di un principio venefico (per noi multiplo) che assorbito nel torrente circolatorio spiegherebbe un'attiva e specifica influenza sul sistema nervoso vasomotorio determinando il quadro clinico del periodo algido. Il meccanismo, in breve, sarebbe questo: i germi localizzandosi e moltiplicandosi nell'intestino eccitano una vera e propria enterite e poscia una grave intossicazione per l'assorbimento dei prodotti tossici elaborati da essi e più ancora dalle endotossine liberantisi dalla loro disgregazione (Cantani, Pfeiffer, Duclaux, ecc.). La notevole tossicità delle urine coleriche e del sangue sarebbe una prova dell'assorbimento delle sostanze tossiche, come lo sarebbe anche per taluni il carattere degenerativo delle lesioni renali. La tossina (o tossine) agirebbe sul centro *vasomotore* e determinerebbe

vaso costrizione (d'onde lentezza di circolo ed ipotermia); sul *centro termico* (ipo- od ipertermia centrale abnormi); sul *centro del respiro* (dispnea e barra).

La dottrina è seducente perchè spiega chiaramente la genesi dei sintomi principali del quadro clinico, e non è in urto col meccanismo d'azione delle infezioni acute. Però non si debbono dimenticare questi due dati: che la superficie della mucosa dell'intestino denudata dell'epitelio rende più facile la perdita dell'acqua dai vasi e dai tessuti (d'onde la sete ardente, i crampi, l'oliguria) e che il brusco irrompere di una lesione del rene deve determinare una ritenzione di prodotti tossici del ricambio materiale e il quadro clinico essere aggravato da una intossicazione uremica. È una ipotesi ventilata e sostenuta dagli studi compiuti nell'ultima epidemia colerica e non è priva di base (Pontano).

La varietà del quadro clinico nell'infezione colerica, che è alle volte notevole, trae in parte la sua origine dal terreno sul quale essa esercita la sua influenza: anche in questa, come in tutte le altre infezioni, il fattore personale giuoca la sua parte.

Prognosi. — La infezione colerica è delle più letali. La mortalità varia secondo le epidemie e secondo le località dove si osservano. In genere nei paesi tropicali la mortalità è più alta che nei temperati e freddi, sia per la diversa virulenza del germe, sia perchè in questi ultimi la assistenza medica è più pronta e la difesa personale più completa.

In genere gli elementi della prognosi sono fondati:

1° sullo speciale genio epidemico dominante; 2° sull'età del soggetto; in genere quasi tutti i vecchi sono inesorabilmente condannati a morire; 3° sullo stato di salute antecedente all'attacco: i soggetti gracili con affezione delle vie intestinali ad es. o con alterazioni del sistema nervoso, sono facilmente abbattuti dal morbo; 4° sulla qualità delle feci: le feci sierose con grani risiformi impongono un prognostico più riservato delle biliose contenenti i grani in discorso: questo dimostrano numerose statistiche; 5° sulla temperatura: la prognosi è fatale quando la temperatura è al disotto di 26, come quando la algidità periferica coincide colla ipertermia centrale: questa di solito continua *post mortem* ad elevarsi per qualche ora (febbre del colera); 6° sulla reazione pupillare: secondo Coste quando le pupille sono mobili agli stimoli nel periodo algido la prognosi è piuttosto favorevole; sfavorevole se immobili; 7° sul riflesso patellare: l'eccitazione anormale di questo sembra che sia di prognosi grave; 8° sulla nefrite: se questa è precoce il prognostico è gravissimo; 9° sullo stato di gravidanza: questo rende la prognosi sfavorevole al feto ed alla madre.

Profilassi. — Vi è una profilassi *individuale*, una profilassi di *Stato*, ed una profilassi *internazionale*.

a) *Profilassi individuale.* — Si deve evitare l'infezione usando le seguenti avvertenze: lavarsi le mani spesso, specie prima dei pasti; non bere acqua potabile se non bollita o filtrata; sterilizzare le stoviglie, i piatti; mangiare alimenti cotti, non far uso di verdure e frutta se non cotte; astenersi da ogni eccesso e disordine alimentare e da cause perfrigeranti.

Ci si deve far vaccinare? I tentativi cominciarono nel 1885 con Ferrand. Egli dimostrò che inoculando nella cavia per via sottocutanea una piccola dose di cultura di vibrione colerico si otteneva come risultato che l'animale era divenuto immune contro una dose mortale. Egli preparò un vaccino nel modo seguente: coltivò il bacillo-virgola in gelatina a 20°, lo passò in brodo alcalino e poi lo tenne 48 ore alla temperatura di 39°; inoculò un cmc. di questo brodo in ambo le braccia del vaccinando una prima volta, e poi una seconda 5 giorni dopo con 1 cmc. e mezzo: risultati nulli!

Haffkine conferisce l'immunità a mezzo di un vibrione attenuato in questo modo: dopo ottenuto un virus fisso con 20 passaggi nel peritoneo della cavia lo inocula in brodo che è tenuto alla temperatura di 30° ed esposto ad una corrente d'aria. Da questo si passa diverse volte in brodo così da averlo attenuato e da poter iniettare (dose: 1 cmc.). Dopo 8 giorni si può iniettare una coltura virulenta. Non è punto curativo ed è anche dolorigeno nella sede della puntura. Leopold (a Borneo) trovò una più elevata percentuale dei casi fra i vaccinati che i non vaccinati. Nijland al contrario avrebbe nelle Indie Orientali constatata una favorevole influenza del vaccino contro la infezione colerica.

Sebastiani ha usato i vaccini di Kolle e di Wright ed il nucleo-proteide di Lustig-Galeotti nelle cavia e nei conigli. Tutti questi mezzi riuscirono a rendere la cavia immune alle dosi letali di commabacillo. Il siero degli animali resi immuni con vaccino Kolle e vaccino Wright risultò fortemente battericida.

b) *Profilassi di Stato.* — La difesa deve farsi:

1° *nei porti*: colla sorveglianza sull'equipaggio, sui passeggeri, sulle merci non secche (frutta, erbaggio, latte, pesce, ecc.) e sull'acqua potabile e non potabile;

2° *nei paesi di confine*: gli individui provenienti dai luoghi sospetti devono essere isolati per cinque giorni. Ora si adottano misure meno rigorose: la visita cioè a domicilio per cinque giorni.

3° *nelle famiglie dei colerosi*: si devono isolare i colerosi e le rispettive famiglie: si devono tosto disinfettare abiti e materassi col lisol e formalina al 5 %, col sublimato al 5-10 %. Gli indumenti di poco valore si bruciano. Sul pavimento lavaggi di soda al 10-20 %.

Se il colera scoppia in alberghi e trattorie od in negozi di generi alimentari si debbono chiudere. Una grande sorveglianza deve essere subito esercitata sull'acqua potabile, sui pozzi, sul latte e sul ghiaccio. Si dovrà impedire l'infezione dei fiumi col proibire che vi si gettino le deiezioni dei colerosi, che si disinfetteranno col lisol, acido fenico, cresol al 5 % per un'ora.

Speciale sorveglianza deve essere rivolta ai convalescenti che possono emettere bacilli parecchi giorni dopo la guarigione. Nella convalescenza i disturbi o disordini dietetici aumentano l'eliminazione dei bacilli. Specialmente pericolosi sono i portatori cronici di germi: bisogna invitarli a disinfettare le feci o altrimenti si dovrà isolarli.

c) *Profilassi internazionale*. — Venne regolata da tre conferenze internazionali:

1° quella di *Venezia* nel 1892 per la formazione di una barriera sanitaria a Suez. Si prescrissero misure per il passaggio delle navi;

2° quella di *Dresda* nel 1903: si stabilirono le norme internazionali per la reciproca difesa; la più importante quella che lo Stato contaminato ha il dovere di denunciarlo agli altri Stati;

3° quella di *Parigi* nel 1894: si concretarono le norme per la profilassi del pellegrinaggio alla Mecca e per la formazione di una barriera sanitaria al Golfo Persico.

Terapia. — Come in altre malattie infettive così anche nell'infezione colerica la scoperta di sieri agglutinanti, antitossici e batteriolitici suscitò legittime speranze di una terapia razionale e specifica. Ma è dovere dichiarare che i tentativi fatti anche nelle recenti epidemie (pandemia 1899-1912) hanno dato risultati completamente negativi.

La terapia ha dovuto quindi essere ancora e rimanere puramente sintomatica epper ciò varia nei vari periodi della malattia.

Nel *primo periodo* o periodo *delle evacuazioni* è buona pratica, specialmente adottata dagli inglesi ed anche seguita da non pochi medici in Italia, di somministrare calomelanos o a dosi elevate (fino ad un grammo) entro breve tempo (2-6 ore); oppure a piccole dosi (15-20 ctgr.) solo od associato a polvere tebaica ed a bicarb. sodico (Castellani). È in questo periodo che si è tentato l'uso dell'adrenalina (Naame ed altri) e secondo Silvagni (che ne discorre in una lezione clinica) con qualche risultato incoraggiante. Ugualmente fu proposta la tintura di jodio sia per bocca, come per clistere (Senise, Pagano, Consoli, Raspaolo). I risultati ottenuti parvero dimostrare una mitigazione dei sintomi vomito, diarrea e dolori. Così con criteri puramente teorici fu consigliato il nucleinato di soda (Scoccianti). Insieme al calomelanos si è usato sempre ed in ogni epidemia colerica il laudano a dosi anche alte, e gli alcoolici (stimolanti).

Nel periodo dell'algidità la terapia viene fatta:

1° con bagni caldi brevi e ripetuti (là dove è possibile) e senapizzazioni;

2° con iniezioni eccitanti del cuore: si può usare l'olio canforato, la tintura eterea di muschio, il solfato di sparteina con stricnina;

3° l'ipodermoclisi con soluzioni alcaline (soprattutto la soluzione salina fisiologica);

4° l'iniezione endovenosa di soluzioni saline ipertoniche (1.37 per 100).

Questo metodo associato all'uso per via interna di permanganato di K deve si a Rogers, il quale lo sperimentò largamente nell'India ed a Palermo. Parecchi lo hanno sperimentato. Megaw avrebbe trovato a Calcutta che la terapia del colera col metodo di Rogers fece diminuire la mortalità media dal 66.0 % al 32.1 %.

Emmerich crede che i successi ottenuti col metodo in discorso vengono in appoggio alla sua dottrina sulla patogenesi del colera. Come già scrivemmo egli ritiene che il quadro clinico abbia origine da acido nitroso e nitriti che si formano nell'intestino. Le iniezioni saline ripariano alle perdite enormi di liquido alcalino attraverso l'intestino e neutralizzano i veleni acidi. Egli associa all'uso del permanganato che nell'intestino viene dalle sostanze organiche ridotto a MnO_2 che ossida l'acido nitroso nel momento nel quale si forma. Egli consiglia perciò il perossido colloidale.

Van Dijken conferma la bontà del metodo di Rogers. In 14 casi di colera non ebbe che 9 decessi e così Roelfsema (Semarang), come vedremo più avanti.

Lang per determinare con esattezza la quantità della soluzione salina da iniettarsi come massimo, ha misurato la pressione del sangue massima e minima con tre apparecchi: Korofkoff, Riva-Rocci e Recklinghausen. La soluzione salina (Na Cl al 0.75 %) era iniettata calda nelle vene in una quantità variabile da 22 a 500 cmc. per minuto. Stabilita la pressione sanguigna prima della iniezione che trovò in taluni casi discesa a 95, 90, 60, mm. determinò poi quella che veniva a realizzarsi colla iniezione endovenosa e trovò che la quantità di due litri è quella che rimpiazza il Na Cl e l'acqua nei vasi e nei tessuti.

Whyte ha usato il metodo di Rogers solo nei casi di colera nei quali la pressione era caduta a 70 mm. In 215 casi ebbe 150 guarigioni (70 %); negli altri 65 casi la causa della morte si dovette al collasso, alla iperpiressia ed alla uremia. Egli crede che si debba intervenire colle iniezioni endovenose in quei casi nei quali si hanno rapidi e repentini abbassamenti della pressione.

Roelfsema usò il metodo di Rogers durante gli anni 1910, 1911 e 1912 e ne vide benefici effetti nella diminuzione della mortalità.

Marcolongo insiste sulle iniezioni endovenose per la notevole efficacia della cura. A Venezia ebbe la mortalità del 38.3 %; a Chioggia del 28 % (mentre qui era prima del 70-75 % con altri metodi).

Il metodo di Rogers è l'unico che abbia potuto abbassare la mortalità per colera, epperiò vi si dovrebbe ricorrere fino dai primi momenti nei quali si rivela la diminuzione della pressione sanguigna.

Nel *periodo di reazione* la terapia trae dai sintomi la sua indicazione.

Nella forma *tifosa* la indicazione mira a sostenere le forze del cuore, a mitigare i sintomi cerebrali (bagni) o delle vie aeree (espettoranti e revulsivi al torace, solo iperemizzanti); o dell'intossicazione uremica (ipodermo- o flebo-clisi).

La terapia del colera secco e fulminante deve mirare a sostenere le forze del cuore con iniezioni eccitanti, con l'uso di stimolanti: però il risultato è costantemente nullo.

L'alimentazione del coleroso è uno dei più difficili compiti del Medico. Essa deve essere liquida: quindi latte e brodo. Ma il vomito ostinato fa rimettere l'alimento introdotto. Occorre mitigare il vomito epperiò si usano le gocce di tintura di jodio, l'acqua di Seltz, la pozione antiemetica del Riverio; l'uso della cocaina e della morfina, il laudano, ecc. Il latte deve essere usato freddo ed a piccole dosi e ripetute.

*
* *

Non scriviamo, di proposito, di moltissimi metodi di cura proposti: perderemmo tempo inutilmente.

BIBLIOGRAFIA STRANIERA

(Recente).

W. Freise. *Die Epidemiologie der asiatischen Cholera seit 1899* (6. Pandemie). Beihefte z. Arch. f. Schiff. u. Tropen. Hyg., 1913. June, vol. 17, Beiheft 5. 81, (pp. 289-365). — **Baujean.** *Étude comparée des actions protéolytiques et hémolytiques de quelques Vibrions cholériques.* Compt. Rend. Soc. Biol., 1913, Apr. 25, vol. 74, n. 14, pp. 799-800. — **G. Whyte.** *The Treatment of Epidemic of Cholera by Rogers' Method based on a study of 215 Cases which required the Intravenous Infusion of Saline.* China Med. Jl., 1913, Mar., vol. 37, n. 2, pp. 107-116. **Max Sgalitzer e Otto Loewy.** *Ueber die Verwendbarkeit der Blutalkalibouillon als Anreicherungsmedium für Cholera-vibrionen.* Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. orig., 1913, July 3, vol. 69, n. 7, pp. 556-560. — **L. Horowitz.** *Zur Frage ueber Cholera-toxine und Antitoxine.* Zeitschr. f. Immunitaetsforschung u. exper. Therapie, 1913, Aug. 5, vol. 19, n. 1, pp. 44-65. — **Henri Pottevin.** *Toxine et Antitoxine Cholériques.* Bull. Soc. Path. Exot., 1913, June, vol. 6, n. 6, pp. 409-413. — **H. Pottevin e H. Violle.** *Sur les Vibrions et leur Toxines.* Compt. Rend. Acad. Sciences, 1913, June 30, vol. 156, n. 26, pp. 2029-2031. — **C. V. Craster.** *The Properties and Agglutination of some non pathogenic Vibrios.* Jl. of Infections Diseases, 1913, May, vol. 12, n. 3, pp. 472-480. — **H. Pottevin & H. Violle.** *Transmission du Choléra aux Singes par la Voie Gastro-intestinale.* Bull. Soc. Path. Exot., 1913,

July, vol. 6, n. 7, pp. 482-484. — **H. Pottevin & Violle.** *Choléra expérimental des Singes inférieurs.* Compt. Rend. Acad. Sciences, 1913, Aug. 4, vol. 157, n. 5, pp. 343-345. — **Angélique Panayotatou.** *Survie du Vibron Cholérique dans l'Eau du Nil.* Rev. d Hyg. et Police Sanitaire, 1913, July, vol. 35, n. 7, pp. 779-787. — **R. Bittroff.** *Zur Morphologie des Cholera vibrio.* Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. orig., 1912, Oct. 29, vol. 66, n. 7, pp. 496-500. — **Henry Pottevin.** *Les Bases Scientifiques de la Lutte contre le Choléra* (Conférence faite à la Société Impériale de Médecine de Constantinople). Bull. Off. Int. d'Hyg. Publ., 1913, June, vol. 5, n. 6, pp. 953-968. — **F. H. Roelfsema.** (Brevi osservazioni sul decorso e terapia del colera). Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indie, 1913, n. 53, n. 3, pp. 446-448. — **L. Landes.** *Étude de quelques vibrions isolés au cours des poussées épidémiques du Choléra, en 1911-1912, en Algérie.* Bull. Soc. Path., Exot. 1912, Dec., vol. 5, n. 10, pp. 792-796. — **Baerthlein.** *Ueber choleraähnliche Vibrionen.* Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. orig., 1912, Dec. 30, vol. 67, n. 5, pp. 321. — **F. Pollak.** *Ueber die Lebensdauer und Entwicklungsfähigkeit von Cholera Vibrionen auf Obst und Gemüse.* Centr. f. Bakt. 1. Abt. Orig., 1912, Oct. 29, vol. 66, n. 7. — **Kobler.** *Zur Frage der Choleraübertragung durch Nahrungsmittel.* Wien. Med. Wochenschr., 1913, vol. 63, n. 39, p. 2493. — **R. Emmerich.** *Zur Aetiologie der Cholera asiatica.* Jl. of State Med., 1913, vol. 21, n. 10, p. 604. — **E. Greig.** *Preliminary note on the occurrence of the comma bacillus in the urine of cases of cholera.* Ind. Jl. Med. Research, 1913, vol. 1, n. 1, p. 90. — **Greig.** *An investigation on the occurrence of the Cholera Vibrio in the Biliary Passages.* Ind. Jl. Med. Research, 1913, vol. 1, n. 1, p. 44. — **Logan.** *The «Wholesale» Treatment of Cholera.* China med. Jl., 1913, vol. 27, n. 5, p. 302. — **G. Hofer e J. Hovorka.** *Versuche zur elektiven Ausgestaltung des Dieudonnéschen Choleraanahrbodens.* Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig., 1913, vol. 71, n. 1, p. 103. — **J. W. D. Megaw.** *Note on Major Leonard Roger's Method of Treatment of Asiatic Cholera.* Lancet, 1912, Nov. 23, pp. 1434-1425. — **G. Lang.** *Ueber den arteriellen Druck bei der Cholera asiatica, und seine Veränderungen unter dem Einflusse grosser Kochsalzinfusionen.* Deut. Arch. f. Klin. Med., 1913, Oct. 23, vol. 108, nn. 3-4, pp. 236-254. — **R. Emmerich.** *Zur rationellen Therapie der Cholera Asiatica.* Muench. Med. Wochenschr., 1912, Novemb. 26, vol. 59, n. 48, pp. 2609-2611. — **T. Amako e K. Kojima.** *Komplementbindung bei Cholera und der Wert der Komplementbindungs-methode mit den Faeces fuer die rasche serologische Cholera-diagnose* (Ibidem). — **W. H. Haffkine.** *Protec. inocul. against cholera,* 1913, Calcutta, pp. 98 (Thaker a. Sprink. London). — **Galeotti.** *Centralb. für Bakteriologie Orig. Abt. Bd. 67,* n. 4, 1913. — **Balteano e Lupu.** (Comp. R. Soc. de Biologie, 1914, vol. 76, n. 14; vol. 77, n. 22). — **C. V. Craster.** *Jl. exp. Med.* 1914, vol. 19, n. 6. — **H. Violle.** (Comp. R. Acad. Sciences. 1914, vol. 158, n. 23). — **Barber.** *Blatte e formiche portatrici di vibrio-bacilli.* Philip. Journ. of Sc. Lect. B. Trop. Med., 1914, vol. 9, n. 1.

BIBLIOGRAFIA ITALICA.

M. Segale. *Quel che non si sa sulla patologia del colera.* Pathologica, Anno IV, pag. 35). — **E. Maragliano.** *Il colera dal punto di vista clinico e terapeutico.* Napoli, Idelson, 1910. — **E. Ravenna.** *Virulenza e tossicità dei vibrioni colerici di provenienza varia.* Pathol. A. IV, pag. 38. — **M. A. Palmieri.** *Il rigonfiamento polmonare acuto nel colera.* Idem, pag. 40. — **C. Cagnetto.** *Il vibrione colerico nelle vie biliari dell'uomo.* Idem, pag. 46. — **C. Rolla.** *La tossicità del siero di sangue nel colera.* Idem, pag. 61. — **S. Rebaudi.** *L'apparecchio glandulare sudorifero nella iniezione colerica mortale.* Idem, pag. 53. — **G. Appiani.** *Della deviazione del complemento nella differenziazione dei vari stipiti di vibrioni colerigeni.* Id., pag. 57. — **M. Segale.** *Studi biochimici sul sangue del coleroso.* Idem, pag. 58. — **M. Vivaldi.**

Malati di colera e portatori. Persistenza dei vibrioni nelle feci. Virulenza dei vibrioni del colera nei portatori. Un vibrione patogeno isolato dall'acqua di un canale. Idem, pag. 68. — **G. Ficalì.** *Fenomeno paradossale dell'agglutinazione del vibrione colerigeno.* Idem, pag. 69. — **G. Pulvirenti.** *Di una modificazione al metodo di Bandi per la diagnosi batteriologica del colera asiatico.* Idem, pag. 70. — **N. Consoli.** *Violente forme di colera e forma di Vibrione.* Idem, pag. 73. — **N. Consoli.** *Glicerina e raccolta di feci.* Idem, pag. 73. — **G. Carbone e G. Pighini.** *Sulla diagnosi batteriologica rapida del colera. Ricerche comparative e applicazioni pratiche.* Idem pag. 74. — **N. Consoli.** *Portatori e causale di scoppio di colera.* Idem, pag. 77. — **V. Ronchetti.** *Caso di trasmissione dell'infezione colerica per mezzo delle ostriche. Decorso, esame ematologico, esito.* Idem, pag. 77. — **T. Masi.** *Brevi appunti sui casi di colera osservati a Bologna.* Idem, pag. 78. — **N. Consoli.** *Breve nota di terapia del colera.* Idem, pag. 79. — **N. Consoli.** *Tentativi di autoseroterapia nel colera.* Idem, pag. 79. — **A. Palmieri, C. Rolla e M. Segale.** *Tentativi di sieroterapia omologa nel colera.* Idem, pag. 80. — **S. Rebaudi.** *Gli organi genitali interni della donna nella infezione colerica mortale.* Pathologica, anno IV, pag. 90. — **A. Montefusco.** *Sulla sieroterapia anticolerica.* Osservazioni cliniche. Idem, pag. 91. — **T. Scoccianti.** *Il nucleinato di sodio nella cura del colera.* Idem, pag. 91. — **L. Silvagni.** *Clinica e terapia del colera.* Idem, pag. 91. — **P. Di Carlo.** *Sull'azione degli acidi e dei sali di calcio per via ipodermica nella cura del colera.* Idem, pag. 91. — **U. Masi.** *Sulla importanza della ricerca del vibrione di Koch nella bile.* Idem, pag. 92. — **A. Montefusco.** *Sulla persistenza dei vibrioni colerigeni nelle deiezioni dei convalescenti di colera.* Idem, pag. 92. — **A. Londini.** *Di due metodi che semplificano la tecnica dell'isolamento del vibrione del colera dalle feci.* Idem, pag. 93. — **M. Pergola.** *Le scarse esigenze del vitrione colerico.* Idem, pag. 93. — **G. Pinzani.** *Sulla importanza delle ostriche nella diffusione del colera.* Idem, pag. 93. — **M. Levi Della Vida.** *Le ostriche nella etiologia del colera.* Idem, pag. 94. — **B. Gosio.** *I vermi come veicoli di infezione colerica.* Idem, pag. 94. — **Rondoni.** *Ricerche sull'immunità anticolerica con speciale riguardo alla immunizzazione mediante il nucleoproteide colerico secondo Lustig-Galeotti.* Id., pag. 94. — **De Stefano.** *Sull'agglutinazione specifica del vibrione colerico in rapporto al diverso grado di virulenza e alla diversa composizione del terreno di cultura.* Id., p. 95. — **V. M. Buscaino.** *Meccanismo di azione delle tossine nell'infezione colerica e conseguenti mezzi di cura.* Idem pag. 95. — **G. Lumbroso e C. Gerini.** *Alcune osservazioni sulla epidemia colerica di Livorno del 1911.* Idem, pag. 95. — **G. Grixoni.** *L'epidemia colerica nelle Puglie nel 1910.* Idem, pag. 96. — **H. Stewens.** *Analisi di 326 casi di colera a Madera.* Idem, pag. 96. — **C. Barba Morry.** *Epidemia di colera a Tripoli nel 1910.* pag. 96. — **G. Marcolongo.** *Cura del colera con la flebochisi e risultati ottenuti.* Pathologica, anno IV, pag. 39. — **P. Clemente.** *Carattere variabile del vibrione colerigeno.* Idem, pag. 39. — **G. Rizzo.** *Relazione statistica sull'epidemia colerica in Genova, 1911.* Idem., pag. 391. — **A. Pellegrini.** *Invasione colerica di Mavradì del 1911.* Idem, pag. 393. — **L. Pizzini e G. Calderoli.** *Relazione sanitaria della comparsa del colera in Bergamo nel 1911.* Idem, pag. 393. — **N. Allegri.** *De asiatico colerae morbo animadversione annorum 1837, 1854-55, 1866-67, 1887.* Idem, pag. 394. — **L. Dozzi.** *Alcuni casi osservati a Tripoli durante la guerra.* Idem, pag. 394. — **Pane.** *Vitalità del vibrione del colera.* Idem, pag. 583. — **Sebastiani.** *Vaccini colerici.* Idem, pag. 583. — **Carapelle.** *Identificazione del vibrione.* Id. pag. 583. — **E. Signorelli.** *Ueber die Zuechtung des Choleravibrios in gefaerbten Naehrboeden.* Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig., 1912, Oct. 12, vol. 66, nn. 5-6, pp. 469-480. — **E. Morelli.** *Die Pankreatinloesung zur Kultur der Mikroorganismen und besonders der Choleravibrien.* Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Origin., Oct. 12, vol. 66, nn. 5-6, pp. 465-468. — **M. Gioseff.** *La Gastroenterite Infantile nella Profilassi anticolerica.* Gazz. d. Ospedali e Clin. 1912,

Sept. 29, vol. 33, n. 117, pp. 1218-1220. — **A. Gasbarrini**. *L'epidemia colerica nelle Puglie* (anno 1911). Policlinico Sez. medica, 1912, Oct., vol. 19, n. 10, pp. 461-478. — **S. Mancini**. *Ueber einen mit Cholera Komplizierten Fall von Paratyphus B.* Wien Med. Wochenschr., 1913, Mar. 15, vol. 63, n. 13, pp. 751. — **L. Mazzetti**. *Beitrag zum Studium des Stoffwechsels der Choleravibrionen*. Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Origin., 1913, Mar. 1, vol. 68, n. 2, pp. 129-145. — **D. Pane**. *Vitalità del colera a contatto con gli acidi*. Riforma Medica, 1913, Feb. 22, vol. 2°, n. 8, pp. 197-198. — **V. De Bonis** e **P. Natale**. *Immunizzazione delle Cavie col Nucleo-proteide dei Vibrioni colerigeni per la Via gastrica*. Rif. Med. 1913, Feb. 8, vol. 29, n. 6, pp. 131-143. — **M. Segale**. *Ricerche Anatomo-patologiche, Batteriologiche e Biochimiche su tre fedi di colerose*. Pathologica, 1913, Apr. 1, vol. 5, n. 106, pp. 200-204. — **G. Galeotti**. *Ueber das Nucleo-proteid der Cholerabacillen*. Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig., 1912, Dez. 11, vol. 67, n. 6, pp. 225-229. — **U. Cano** e **G. Martinez**. *Einfluss der Wasserfauna auf Choleravibrionen*. Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig., 1913, Jan. 11, vol. 67, n. 6, pp. 431-433. — **E. Bertarelli**. *Perchè quest'anno non abbiamo avuto il colera?* Gazz. d. Ospedali e d. Cliniche, 1913, nov. 5, vol. 33, n. 133, pp. 1392-1394. — **V. Puntoni**. *I vibrioni « inagglutinabili »*. Loro rapporti con il vibrione colerigeno e loro importanza nella eziologia e profilassi del colera. Policlinico Sez. Med., 1913, Sept., vol. 20, n. 9, pp. 385-409. — **V. Puntoni**. *L'Azione di due microbi dell'aria sulle proprietà biologiche del vibrione colerigeno*. Giorn. R. Soc. Ital. d'Igiene, 1913, July 31, n. 7, pp. 289. — **Santoliquido**. *Les Administration Sanitaires dans la Lutte contre le Choléra*. Bull. Office Internat. d'Hyg. Publ., 1913, June, vol. 5, n. 6, pp. 969-979. — **A. Schiavoni** e **G. Trerotoli**. *Sull'azione dei raggi ultravioletti sui vibrioni del colera e sui bacilli della peste*. Riforma Med., 1913, Mar. 15, vol. 29, n. 11, pp. 288-291. — **M. Segale**. *Sul contenuto in glicogeno nel fegato e nel sangue dei colerosi*. Policlinico, Sez. Med., 1912, Oct. vol. 19, n. 10, pp. 441-445. — **Naame**. *Sulla cura del colera con l'adrenalina*. Gazz. d'Osp. e d. Cliniche, 1913, Apr. 3, vol. 34, n. 40, pp. 415. — **Piovesana**. *Ancora della cura del colera*. Ibid., Apr. 17, n. 46, pp. 481-482. — **A. Sebastiani**. *Sui vaccini colerici*. Annali d'Igiene Sperimentale, 1912, vol. 22, n. 4, pp. 569-598. — **E. Carapelle**. *Sul colera del 1910-1911 in Sicilia e specialmente in Palermo*. Ann. d'Igiene Sperim., 1912, vol. 22, n. 3, pp. 351-495. — **G. Alessandrini** e **G. Sampietro**. *Sulla vitalità del vibrione colerigeno nel latte e nelle mosche*. Ann. d'Igiene Sper., 1912, vol. 22, n. 4, pp. 623-650. — **D. Pane**. *Antagonismo tra microrganismi isolati dalle feci ed il vibrione di Koch*. *Virulenza del vibrione di Koch isolato da portatori*. *Un vibrione acquatile*. Rif. Med., 1912, vol. 28, Nov. 9, n. 45, pp. 1233-1241. — **Jatta**. *Les porteurs de Germes et leur importance dans l'épidémiologie et la prophylaxie du choléra*. Bull. Off. Int. d'Hyg. publ., 1912, Nov., vol. 4, n. 11, pp. 1995-2095. — **G. Zirolia**. *Ueber einen aus Brunnenwasser gezuechteten Choleravibrio Ursache einer Cholera-epidemie*. Hyg. Rundschau 1913, Sept. 15, vol. 23, n. 18. — **N. Bindi**. *Ricerche circa l'affermata modificabilità del vibrione colerigeno in ambiente idrico*. Annali d'Igiene Sper. 1913, vol. 23, n. 3, pp. 243. — **U. Cano**. *Ueber die Wanderung des Choleravibrios im Koerper des befallenen Tieres*. Centralbl. f. Bakt. 1. Ab. Orig., 1913, vol. 72, n. 3, p. 124. — **V. Puntoni**. *Azione della tossina colerica sull'intestino degli animali sotto l'influenza del caldo umido*. Gazz. d'Osp. e d. Clin., 1913, Nov. 23, n. 140, p. 1466. — **Neri**. *Igiene Moderna*, n. 9, 1912. — **G. Cicconardi**. *Lo Sperimentale*, 1914, vol. 68, pp. 69-116. **P. Lombardo Pellegrino**. *Alcune ricerche sulle ostriche* (Rivista d'Igiene e Sanità Pubblica. Anno XXV, 1914). **Idem**. *La profilassi colerica*. (Messina, D'Amico 1912).

CAPITOLO VI.

Da bacilli immobili.

Feste.

(*Peste bubbonica* — *Tifo d'Oriente* — *Febbre del Levante* — *Pestilentia*
— *Pestis inguinaria* — *Pestililas*, ecc.).

Definizione. — La peste è una malattia infettiva a decorso acuto, data da un particolare bacillo, che determina gravissime e diffuse epidemie ed epizoozie nei roditori e specialmente nei topi. Essa è clinicamente caratterizzata da febbre, da sintomi glandolari (*forma bubbonica*) o polmonari (*forma polmonare*). In taluni esempi si hanno disturbi gastro-intestinali (*forma gastro-intestinale*) oppure i segni di una gravissima batteriemia (*forma setticemica*).

Storia e diffusione geografica. — La peste in forma endemica regna *ab antiquo* nell'India, nella Cina e nella Mesopotamia. Nell'Egitto e nella Siria venne in passato descritta da Oribasio, e 542 anni dopo Cristo in Europa la descrisse Giustiniano come importata dall'Egitto. Una gravissima epidemia ad Atene è la prima che la Storia registri. Dal 1347 al 1351 invase gravemente l'Europa, presentò la forma polmonare ed uccise il quarto della popolazione del tempo: 25 milioni all'incirca, secondo Hecker; 42 milioni, secondo Clemente VII. Essa poi si rese endemica e provocò, a scopo di difesa sociale, l'istituzione dei Lazzaretti e la costituzione delle quarantene. Nel XVIII secolo si ebbero tre gravi epidemie: a Messina (1743), a Marsiglia (1720), a Mosca (1775). Al finire del secolo XVIII e ai primi del XIX essa si rese endemica in Europa, e provocò delle epidemie in varie regioni. In Egitto poi dal 1783 al 1844 ne furono osservate parecchie. Pariset spiegò il fatto col rapporto delle forme pestilenziali ai delta dei grandi fiumi: come il colera aveva la sua culla nel delta del Gange, e la febbre gialla nel delta del Mississippi, così la peste lo aveva in quello del Nilo. All'epoca della guerra turco-russa una grave epidemia scoppiò ad Astrakàn (1877-78). Nel 1872-73 scoppiò nel Yun-Nan e di qui nel 1894 si propagò a Canton ed Hong-Kong, e poi nel 1896 a Bombay; nel 1897 in Arabia; precisamente in questo stesso anno si ebbero anche casi a Londra; nel 1899 a Trieste, Amburgo, Glasgow, Marsiglia, Napoli, ecc.; nel 1910 pure pochi casi, nei porti inglesi (Liverpool e Suffolk) e francesi (Havre), che vennero prontamente soffocati. Nel novembre 1909 una gravissima epidemia, a forma pneumonica, esplose nel nord della Cina (Manciuria). A Vienna ed a Berlino si ebbero casi d'infezione da laboratorio (epidemie da laboratorio). Nel 1912 si ebbero casi in *Africa* (Algeri, Alessandria, Cairo, Provincie Egiziane, Marocco, Senegal, Natal, Maurizio, Africa Orientale tedesca ed inglese); in *America* (Cuba, Granada, Portorico, Buenos Ayres, Brasile,

Chili, Equador, Perù, Venezuela, Port of Spain); in *Asia* (Rabia, Hong-Kong, China, India, Giava, Indochina, Persia, Siam, Turchia asiatica, Giappone); in *Europa* (Hamburg, Trieste, Liverpool, Tyne, Russia, Kirghes); in *Oceania* (Nuova Caledonia, Filippine, Isole Hawai). Questo esposto dimostra come la diffusione sia veramente grande, però si deve rilevare che in talune delle località accennate non si è trattato che di casi importati e prontamente soffocati (G. B. Low).

Climatologia. — La malattia si manifesta nei climi temperati nell'estate ed in autunno; nei caldi invece dal marzo al giugno. Si è cercato di scoprire una relazione tra l'andamento delle epidemie ed il clima (temperatura, pioggia, umidità ecc.), ma finora senza risultato. La peste è sempre preceduta da morie di roditori (topi, marmotte, ecc.), salvo nei casi della forma polmonare.

Focolai endemici. — Se ne hanno: a) due *principali*: India e China; b) vari *secondari*: Egitto, Arabia, Uganda, Siberia, Mongolia.

Etiologia. — *Batteriologia.* La peste è data da un bacillo scoperto da Yersin il 30 luglio 1894. Circa 23 giorni prima Kitasato aveva pure annunziata la scoperta di un bacillo, ma gli studi ulteriori dimostrarono che la priorità della scoperta dovesse a Yersin. Questi fece culture non dal sangue, ma col succo del *bubbone* che è la lesione caratteristica e qui trovò il bacillo patogeno. Secondo Le Dantec i due bacilli sono diversi: 1°) mobile quello di Kitasato, immobile quello di Yersin; 2°) prende il Gram quello di Kitasato, non lo prende quello di Yersin; 3°) coagula il latte il primo, non il secondo; 4°) non intorbida il brodo il primo, lo intorbida il secondo. Ma i batteriologi ritengono che i due bacilli siano identici.

Il bacillo di Yersin-Kitasato si può isolare: a) *dal ganglio infiammato* (bubbone); con ago di Pravaz sterilizzato si aspira succo e si semina in piastre di agar, che si lasciano alla temperatura ambiente; nascono colonie bianche e piccole il cui centro diviene poi *opaco e giallastro*; i bacilli, insensibili al Gram, sono immobili; inoculati sottocute nella cavia determinano una tipica adenite; b) *dall'escreato*: si prende con ansa sterile la parte più sanguinolenta dell'escreato e si innesta in agar, come sopra; c) *dal sangue*: le culture sono positive solo nelle ultime 24 ore del decorso della malattia.

Morfologia. — Il bacillo della peste è breve e tozzo, lungo da $1\ \mu$ a $1.75\ \mu$; largo $0.5 - 0.7\ \mu$ con estremità arrotondate quando lo si esamina tolto dal bubbone; appare allungato quando si esamina tolto dal sangue. Si colora facilmente con tutti i colori di anilina, specie col bleu metilene, ma non prende il Gram. La sua colorazione però non è uniforme poichè la parte centrale rimane sempre un po' chiara (colorazione bipolare). Alcuni sembrano circondati di capsula; altri nell'agar hanno la forma di un cocco allungato (coccobacillo): ciò si veri-

fica pure negli animali (Markl). Nei mezzi liquidi si moltiplica in catena od a forma di streptobacillo (V. tav. II). È immobile, non fornito di ciglia, aerobio, non è sporigeno. Esso si può coltivare nei seguenti mezzi: a) *nell'agar-agar*: si hanno colonie piccole bianche, con il centro opaco e giallastro; b) *nel brodo*: lento sviluppo con pellicola, però a fiocchi a guisa di stalattiti se alla superficie si fa arrivare olio di cocco o burro fuso (Haffkine); c) *nell'acqua peptonata al 2 %*: cresce lungo le pareti del tubo; d) *sulle patate*: vegeta male; e) *in gelatina*: cresce come nell'agar-agar; f) *in agar-siero*; g) *nel latte*.

Resistenza del bacillo pestoso agli agenti fisici. — Si constata che: 1°) alla temperatura di 65°, dopo alcuni minuti, muore; 2°) muore lasciandolo esposto 4 ore al sole ed in un minuto all'azione dei raggi ultravioletti, se trovasi sospeso in acqua (Galeotti); 3°) resiste a lungo sulle biancherie e sugli indumenti; 4°) è facilmente ucciso dalle soluzioni antisettiche.

Vitalità. — Il bacillo: 1°) *nelle culture*: vive fino a 10 anni e 5 mesi (Wilson); 2°) *nell'acqua distillata sterile*: vive da 30-60 giorni alla temperatura di 18°-20°, fino a 70 giorni alla temperatura di 35°; 3°) *nell'acqua potabile*: non più di 30 giorni; 4°) *sul grano e sui cenci*: le culture trasportate sul grano, nelle farine, nei cenci non durano vitali più di 6 giorni; 5°) *nei cadaveri dei topi*: Maassen ha veduto che anche dopo 30 giorni dalla morte del topo pestoso, i bacilli della milza, fegato e ganglii sono ancora virulenti. Se il topo è conservato in un ambiente a 8°, i bacilli rimangono virulenti anche dopo 4 mesi. La Commissione internazionale per lo studio della peste in Manciuria (aprile 1911) constatò che i cadaveri d'individui morti di peste contenevano bacilli virulenti tre mesi dopo il decesso; Schurukoff sostiene che la virulenza si può osservare anche dopo un anno; 6°) *nelle pulci*: può restare virulento anche quando sono a digiuno (fino a 45 giorni); 7°) *nelle marmotte ibernanti*: può mantenersi virulento per 115 giorni.

Potere patogeno negli animali. — Il bacillo è patogeno per i topi e ratti (*Mus rattus*, *Mus decumanus*, *Mus alexandrinus*), per le marmotte, per i tarabogan (*Arctomys bobae*), per lo scoiattolo, per le scimmie, per le cavie. Sono sensibilissimi i topi, i ratti e le cavie. L'inoculazione del bacillo in cultura sotto la cute di un arto determina una tipica adenite che si produce rapidamente nei topi, meno rapidamente nelle cavie e nei conigli. Anche per via peritoneale può prodursi l'infezione e più rapidamente. In questi ultimi tempi furono anche fatti esperimenti d'infezione degli animali recettivi facendo inalare delle culture di bacilli spolverizzati con uno spray (Strong, Teague ed altri). I bacilli penetrano nei bronchi e determinano una bronco-polmonite mortale. Quando invece con la punta di una cannula si deponga sulla parete della faringe della cavia un po' di cultura, si ottiene una peste locale (faringite, edema del tessuto del collo,

adenite, ecc.). Anche deponendo un po' di cultura su abrasioni buccali o cutanee, si provoca l'infezione. Il bacillo pestoso non elabora tossine solubili, ma riesce patogeno per le endotossine.

Peste nel topo. — Si hanno *ab antiquo* notizie di morie di topi precorritrici dell'infezione nell'uomo. Numerosi esempi di peste in tempi recenti si adducono a dimostrazione di questo fatto. Mahè nel 1889 lo dimostrò a Costantinopoli. Così in piccole epidemie osservate a bordo di navi, si constatò una moria nei topi della stiva: anche di ciò si sono addotti numerosissimi esempi.

La peste del topo è identica a quella dell'uomo; identità *batteriológica* poichè il bacillo che uccide il topo nelle epizoozie è identico



Fig. 13. — *Mus rattus*.



Fig. 14. — *Mus decumanus*.

a quello che colpisce l'uomo; identità *anatomica*, perchè sperimentalmente nel topo si ha il bubbone come nell'uomo. Come il topo, così altri animali possono in tempi di epidemie ammalare di peste; le marmotte, lo scoiattolo. Recenti ricerche sembravano avere dimostrato e la Commissione internazionale della peste confermato, che anche una specie di marmotta che si riscontra nei paesi del nord della China (*Arctomys bobac*) può come il topo morire di peste e diffonderla prima ai cacciatori di questi animali e da questi agli abitanti di paesi e città. Questa si ritenne fosse stata l'origine dell'epidemia del 1910-1911 nella Manciuria. Ma Wu-Lien-Teh (G. L. Tuck) dimostrò l'inattendibilità di questa ipotesi, in una serie di lavori veramente degni di considerazione.

In qual modo il topo si ammala di peste? Nei focolai endemici si ammise un'origine idrica dell'infezione poichè esso vive negli stagni, nelle chiaviche; ma allora la malattia dovrebbe avere sede e sindrome intestinale, il che non è. Altri pensarono ad un'origine *tellurica*: il bacillo vivrebbe vita saprofitica nel terreno e il topo si infetterebbe con una lesione cutanea accidentale, ma nel terreno il bacillo non è stato ancora trovato. Però la scoperta che nei cadaveri di individui morti di peste il bacillo si mantiene virulento anche dopo parecchi mesi, rende meno problematica l'ipotesi dell'origine tellurica.

Taluni topi, nei focolai endemici, sembrano essere dei portatori cronici di bacilli dell'infezione pestosa. Lo dimostrarono i membri della Commissione inglese che studia la peste nell'India. In due villaggi del Punjab, immuni da peste umana, trovarono topi che avevano nella milza e nel fegato dei bacilli pestosi.

Come si trasmette la peste dai topi ai topi? Colle pulci: la *xenopsylla cheopis* è la intermediaria. Il topo infetto privo di pulci non infetta i topi coi quali viene a contatto se questi sono pure privi di pulci. Il topo infetto con pulci messo a contatto con topo sano, può a mezzo delle pulci innestargli la malattia: nelle pulci si trovano i bacilli della peste (Ogata, Simond, Martin).



Fig. 15. — *Pulex cheopis*.

E dal topo all'uomo? Nei topi pestosi si trovano le seguenti pulci: 1°) *pulex pallida*, v. *irritans*, v. *cheopis*; 2°) *ceratophyllus fasciatus*; 3°) *tiphlopsylla musculi*. Ora le prime tre possono pungere l'uomo e quindi infettarlo per via cutanea.

E dall'uomo all'uomo? Molto probabilmente con le pulci, ma si sono incolpate anche le cimici (caso di Simond), il pidocchio e pure le mosche! Nelle forme respiratorie la diffusione avviene cogli sputi, come ha di recente dimostrato Strong, delegato americano alla Conferenza internazionale di Mukden. Però il meccanismo non è tanto semplice come si crede. Per alcuni si tratterebbe non di bacilli sospesi nell'aria, ma portati da mani infette alle narici e quindi inalati. Per altri invece si tratterebbe di bacilli sospesi nell'aria colla polvere. Dell'affermazione manca una prova rigorosa diretta: la indiretta sarebbe rappresentata dalla protezione assoluta che dette la maschera al viso a coloro che l'applicarono nell'ultima epidemia della Mancinuria. Simond però crede che anche in questa forma il bacillo sia inoculato dalla pulce, e che la localizzazione polmonare sia l'esponente di una setticemia data da un bacillo molto virulento. Ha raccolto ed addotto prove a favore della sua tesi. Altre vie sarebbero: le mani dei medici e degli infermieri e gli indumenti (Klodnitzsky).

[In questi ultimi tempi, contro l'esclusivismo della dottrina dei topi e delle pulci per la trasmissione della malattia all'uomo, si sono levate varie voci. Galli Valerio ha sottoposto ad una critica sagace i risultati degli studi della Commissione inglese che studia la peste nell'India (Madras), e che in parte contrastavano con quelli della Commissione che ha studiata la malattia a Calcutta. La Commissione russa ed i medici delle località, che furono centri delle epidemie di peste bubbonica nelle steppe del Kirghisi e nelle provincie bagnate dal Volga e dall'Ural, hanno veduto che mancarono in quelle dal 1877 al 1911 delle

epizootie di topi e di altri roditori. Inoltre molti di questi vennero esaminati, ma senza trovarvi il *bacillus pestis*. Di eguale avviso sono Canalis (Genova) e Belleli (Porto Said)].

Cause predisponenti. — La razza non esercita influenza nell'attecchimento o meno dell'infezione pestosa, ma l'alimentazione invece sembra che possa averla: invero i Mussulmani, carnivori, sono nell'India meno suscettibili degli Indiani, che sono vegetariani: l'età: l'infanzia rende più suscettibili alla peste che non la vecchiaia: il sesso; la donna è più colpita forse perchè più portatrice di pulci; l'altezza delle case: negli ultimi piani si osserva sempre minor numero di casi, perchè i topi vi sono in minor numero che al pianterreno ed ai primi piani.

Sindrome clinica.

— La infezione pestosa ha un periodo di incubazione che nell'uomo varia da 36 ore fino a cinque giorni; v'è chi sostiene che può durare sino a nove

giorni. La malattia si estrinseca con sintomi diversi a seconda della forma clinica e sotto questo punto di vista si distingue:

a) una *peste cutanea* con tre varietà: *fulminante* o *setticemica*, *bubbonica* e *ambulatoria*; b) una *peste pulmonare*; c) una *peste gastro-intestinale*.

A) PESTE CUTANEA. — Il virus viene inoculato colla puntura della pulce infetta. Se il soggetto colpito è poco sensibile alla infezione, si forma prima una lesione locale, che è rappresentata da flittene o da una pustola; se è sensibile al virus non vi è reazione locale. Si può avere in questo caso:

a) La *forma fulminante*. Questa si estrinseca anzi tutto con una febbre assai elevata (40° - 41°), iniziandosi con brividi più o meno forti e ripetuti, e che si associa a cefalea intensa, a vertigini, a delirio, ad astenia ed abbattimento profondo. La pelle sulla faccia è rossa, urente sul tronco e sugli arti; il polso piccolo, frequente, irregolare; il respiro assai frequente. È sotto una rapida e profonda adinamia che interviene la morte;

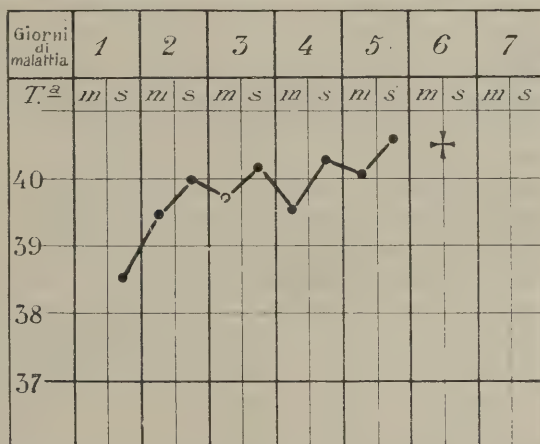


Fig. 16. — Febbre in un caso letale di setticemia pestosa.

b) *La forma bubbonica.* Anche in questa l'inizio è brusco; presente la febbre più o meno elevata e con adinamia profonda: caratteristica la presenza dell'adenite inguinale, o *bubbone*, più o meno dolente e grosso, e con cute sovrastante rossa e calda. Questo si osserva nel 75 per cento dei casi; può essere *unico* o *multiplo*; *esterno* (ganglii sottocutanei) oppure *interno* (ganglii della cavità addominale e toracica). La sede prevalente è l'inguine, poi l'ascella, il collo e quindi il cubito e il cavo popliteo. Da una statistica di Cabiadis risulterebbe che su 1336 casi: 710 volte il bubbone si trovò all'inguine; 406 all'ascella; 98 al collo; 122 in altre parti del corpo. I bubboni del

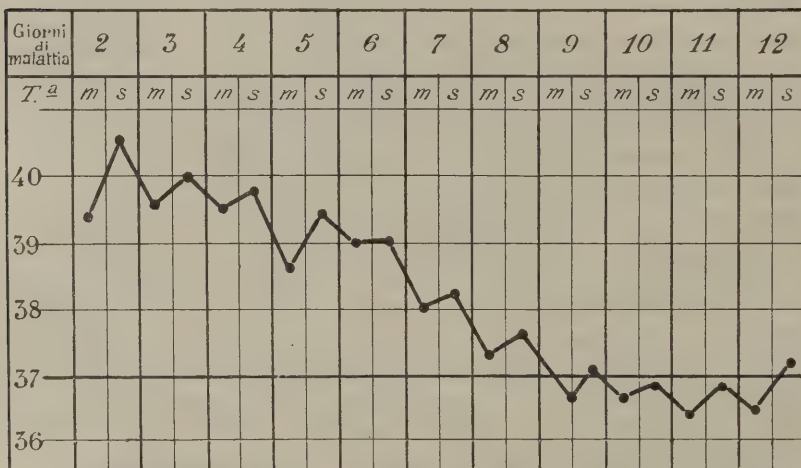


Fig. 17. — Tracciato termico di peste bubbonica (Rogers).

collo si accompagnano a grande mortalità: quelli ascellari possono complicarsi con polmonite pestosa. La *febbre*, sempre alta fino a 40°-41° e più, precede di solito di qualche ora la comparsa dell'adenite. In alcuni casi notansi una o più flittene che possono durare per tutto il corso della malattia, e complicarsi anche a foruncoli antraciformi, entro i quali si può trovare il bacillo della peste allo stato di quasi purezza. Il *volume* del bubbone raggiunge quello di una noce e più. Nei casi che vanno a guarigione esso può riassorbirsi o suppurare per la concomitante presenza di cocchi piogeni; i bacilli della peste vi sono molto scarsi. In genere la suppurazione è segno di prognosi favorevole, poichè difficilmente interviene la setticemia terminale. La guarigione in questi casi, dopo l'atto chirurgico, avviene abbastanza presto e per cicatrizzazione. Complicanze rare, ma possibili, la risipola ed il fagedenismo.

Nella forma clinica in esame possono osservarsi le seguenti com-

plicazioni: 1°) la *bronco-polmonite*: questa si osserva nei casi nei quali l'adenite bubbonica è localizzata alle ascelle, oppure nella regione cervicale; essa costituisce una condizione assai sfavorevole per la prognosi; 2°) la *congiuntivite*: la quale può essere semplice, di mite gravezza, oppure gravissima ed associarsi a fusione purulenta dell'occhio; 3°) il *foruncolo antraciforme* o la *pustola*: che può passare ad una vera gangrena ed interessare muscoli ed ossa; la sede è al tronco, oppure agli arti; se ne possono osservare parecchi (10 e più); la guarigione è seguita da una cicatrice deformante; 4°) le *emorragie cutanee*: sotto forma di porpora, petecchie od echimosi e suggellazioni; esse additano la gravità estrema dell'infezione e sono perciò segno di prognosi infausta; 5°) *gangrena delle estremità*: è una complicanza, questa, estremamente rara; 6°) *flemmoni cutanei*; 7°) *artriti e nefriti*; 8°) *stupore, delirio, vaniloquio* e *coma* nelle forme mortali (periodo terminale). Nella convalescenza si possono avere fenomeni più o meno rilevanti del linguaggio: *amnesie* e *stati afasici* sono stati segnalati da vari autori.

c) *La forma ambulatoria*. È una peste attenuata, una *pestis minor*. I bubboni sono quasi indolenti e possono essere oppur no accompagnati da febbre che di solito è bassa. Essi possono essere lentamente riassorbiti, oppure andare incontro a suppurazione, ed allora è necessario l'intervento chirurgico. Simili casi si osservano di rado nel corso di gravi epidemie, ma in talune essi predominano in maniera evidente.

B) PESTE POLMONARE. — Talune epidemie non sono costituite che da casi di polmonite pestosa. Non solo: ma in talune località, quella di Pali nell'India, ad esempio, non si osservano che esempi ed epidemie di questa forma. Quella recentissima nella Manciuria e China del Nord fu costituita da casi della forma in esame: così le passate del Kurdistan e Korassan e di Wetlianka (Le Dantec).

La sindrome di questa forma è delle più gravi e fulminee. La *febbre* si inizia con brividi violenti e ripetuti, la temperatura si eleva a 40°-41° e più, e si associa a cefalea, capogiro, vomito, nausea, anoressia e profondo abbattimento. Alla febbre s'accompagna tosto una intensa *dispnea* con tosse frequente e con espettorato decisamente emorragico. L'esame obbiettivo del petto non lascia facilmente riconoscere nel primo e nel secondo giorno il focolaio della lesione. Ciò venne constatato anche dai membri delegati della Conferenza internazionale nella recente epidemia pestosa della Manciuria. Solo in fase terminale appaiono i segni della splenizzazione polmonare (lobulite). La dispnea aumenta (si contano da 50 a 75 respirazioni al minuto) e si associa a *cianosi* del volto. La tosse è insistente e, fruttante un espettorato decisamente emorragico che viene emesso con qualche difficoltà; contiene i bacilli pestosi. Il *polso* presenta all'inizio normale validità e frequenza che varia dai 100-110 battiti al minuto: poi rapidamente quest'ultima aumenta fino a 140-150 (segno

di prognosi letale) e la pressione con eguale rapidità diminuisce. Esso può perdere il parallelismo colla elevazione della temperatura e presentarsi qualche volta colle qualità del polso paradossale. Il cuore è colpito dai veleni pestosi (endotossine secondo Lustig e Galeotti) nel suo apparato nervoso e anche nel miocardio, ed i malati muoiono spesso per paralisi cardiaca. La milza si presenta aumentata di volume e così il fegato. I reni si presentano tumefatti, le urine si fanno albuminose; i cloruri diminuiscono.

La *durata* di questa forma varia da poche ore a più giorni. Se interviene, evento raro, la guarigione, la convalescenza inizia dopo 9-10 giorni dal principio della malattia. Le ricadute non sono molto rare. La mortalità varia dal 60 al 90 per cento.

C) PESTE GASTRO-INTESTINALE. — E' dubbia per alcuni la reale esistenza di questa forma d'infezione pestosa. Hojel ne avrebbe raccolto esempi. Essa è caratterizzata da evacuazioni prima biliose eppoi emorragiche. Sembra che talvolta si abbia una vera ematemesi e anche melena. Nelle materie fecali furono trovati bacilli pestosi ed in un caso si ebbe anche il *bubbone mesenterico* (Knowles).

Anatomia patologica. — L'*adenite* caratteristica della infezione si riscontra tanto all'esterno (sottocute) che all'interno (torace ed addome). In ambo i casi le lesioni sono le stesse. Sono costituite essenzialmente da una tumefazione notevole dei *ganglii*, accompagnata a stravasi o ad infiltrazione diffusa di sangue. Il tessuto che circonda la ghiandola si presenta vivamente congesto con qua e colà lieve infiltrazione di sangue. Al taglio la superficie appare di colore rosso-vinoso e la polpa si rivela molle e sanguinolenta. In qualche caso esce liquame purulento o puriforme. Le lesioni istologiche riguardano tanto il sistema cavernoso attraverso il quale prima arrivano i bacilli pestosi, quanto il sistema follicolare.

Nella forma *setticemica* (cutanea fulminante) si hanno macchie sanguigne (porpora, petecchie, echimosi) tanto sul comune tegumento che sulle sierose. Il cuore è molle e pallido; stravasi sanguigni si notano attorno e dentro il tessuto gangliare cardiaco. La congestione colpisce i *centri nervosi* e il *polmone*, dove si possono osservare anche noduli di bronco-polmonite. Il *fegato* è aumentato di volume; la sostanza alquanto rammollita e con echimosi superficiali; la vescicola biliare ripiena di bile e aumentata di volume. La *milza* appare notevolmente tumefatta (con capsula distesa); la sostanza è molle e diffluente, con colore feccia di vino: qua e colà anch'essa è sede di emorragie pure attorno ai corpuscoli di Malpighi. Il *pancreas* appare un po' tumefatto. I *reni* sono aumentati di volume e possono presentare delle piccole emorragie. Lo *stomaco* e l'*intestino* pure.

Nella *polmonite pestosa* si osservano delle trombosi dei capillari dei setti interalveolari, desquamazione dell'epitelio alveolare, essuda-

zione fibrinosa non abbondante e contenente sangue. L'affezione origina dal bronchiolo centro-lobulare (Signorelli).

Il cadavere dei morti di peste non presenta dimagrimento notevole; la rigidità cadaverica è normale; la temperatura può essere, come nel colera, febbrile (Manson), e crescere per qualche ora anche dopo la morte.

Diagnosi differenziale. — La *forma setticemica fulminante* può essere confusa: 1°) col *tifo a decorso fulminante*: ma questo non presenta le emorragie cutanee, nè la durata breve di quella; 2°) coll'*influenza a forma fulminante*: ma in questa vi sono fatti polmonari e nevralgici che iniziano la forma clinica. Certo nei primi casi s'impone subito l'esame batteriologico.

La *forma bubbonica* può confondersi: 1°) col *bubbone climatico*: ma questo è caratterizzato dalla sua durezza, dalla sua localizzazione all'inguine, dall'essere dolente solo nell'inizio e dalla mitezza dei sintomi, la febbre compresa; dall'essere talvolta bilaterale; 2°) col *bubbone venereo*: però in questo v'è o vi fu un'ulcera al glande, che è rivelatrice della causa determinante.

La *forma pneumonica* può confondersi: colla *polmonite da influenza*: però questa è rara, non dà subito espettorazione sanguigna, nè tosse violenta e dispnea intensa nelle prime 24 ore; è spesso accompagnata da dolore toracico. Non si accompagna prontamente a cianosi come nella pestosa.

(La polmonite che si osserva quale complicazione della forma bubbonica non ha grande rapidità di diffusione nè sintomi gravissimi come la forma primitiva).

[*Bacilli pseudo-pestosi*. — Non tutte le morie di topi dipendono dai bacilli della peste. Neumann trovò nei topi un bacillo morfologicamente simile al pestoso, ma che non li infettava che per via digerente. Augeszki in una epizoozia mortale di topi trovò un bacillo che appariva morfologicamente simile a quello di Friedländer.

Importante assai anche l'osservazione di Nocht. Egli aveva comprato furetti per la caccia al topo. In essi si verificò una epidemia mortale che riconobbe data da un bacillo che presentava identici caratteri morfologici del pestoso, la stessa attitudine alle sostanze coloranti, ma che ne differiva per non provocare nella cavia le classiche lesioni del bacillo pestoso, nè tendenza alla siero agglutinazione.

In questi ultimi tempi le ricerche batteriologiche hanno condotto a riconoscere la esistenza delle seguenti specie di bacilli pseudo-pestosi: a) *Bacillus pseudotuberc. rodentium*; b) Bacillo di Danisz (*B. issatschenko* e *bristolense*) (Klein); c) *Bacterium pseudo-pestis murium* (Galli Valerio); d) Bacillo simile a quello del Rhinoscleroma. Questi batteri hanno caratteristiche culturali e proprietà biologiche specifiche].

Diagnosi batteriologica. — A) *topi*. Mc Coy immerge i topi in una soluzione antisettica per distruggere gli ecto-parassiti. Quindi apre la pelle sulla parte frontale del corpo, la rovescia così da mettere in evidenza le glandole ascellari, inguinali e cervicali. Se si trova una glandola grossa e circondata da una zona di congestione allora è quasi certo che si tratta di peste bubonica. In tal caso il fegato presenta colorito giallognolo con numerosi granuli biancastri; la milza è tumefatta e congesta. Nelle due pleure nel 70 % dei casi v'è effusione di liquido. Se nel succo del bubbone e della milza si trovano cocchi o bacilli bipolari si tratta quasi con certezza di *b. pestis*. La forma di bacilli bipolari spesso tiene al metodo di colorazione epperò non si deve concedere valore assoluto a questo reperto. In cultura in brodo appaiono le caratteristiche forme stalattitiche. La cultura iniettata in una cavia od in un topo bianco, uccide in sette giorni la prima, in minor tempo il secondo. (Per svelare la presenza di topi morti di peste nelle case, Kitasato consiglia di lasciarvi circolare delle cavie per 24 ore e quindi chiuderle in gabbia. Se muoiono di peste allora la prova è sicura).

B) *uomo*. La tecnica per la diagnosi batteriologica rapida è la seguente: 1°) si prende la sierosità del bubbone, o l'escreato od il sangue (a seconda della forma clinica) con tutte le norme imposte dalla tecnica batteriologica; 2°) si fanno preparati e si trattano col Gram e si colorano col bleu di metilene; 3°) si fanno innesti in agar e culture a bassa temperatura.

Sierodiagnosi. — Il siero di animali trattati con bacilli pestosi (corpi batterici od endotossine) possiede proprietà agglutinanti elevate e può essere utilizzato per la diagnosi perchè avrebbe azione specifica (Kolle).

Prognosi. — La prognosi dipende dalla gravezza del genio epidemico, dalla resistenza del soggetto e dalla forma clinica della peste. La forma setticemica o fulminante e la polmonare sono quasi sempre letali; la forma bubonica ammette una prognosi meno nera.

L'elevazione della temperatura e lo stato del cuore sono due elementi assai importanti per stabilire il prognostico che è fatale quando il polso supera fin dai primi momenti della malattia i 140 battiti al minuto, ed il respiro supera fino dall'inizio i 50 atti respiratori nella stessa unità di tempo.

Rispetto alla prognosi ha pure qualche importanza la razza: in genere la resistenza è maggiore nell'europeo come dimostrano le statistiche nell'India: qui muoiono in media gli europei nel 38-39 %, mentre i musulmani nel 70 %, gli indiani nell'80 %. La buona alimentazione e la igiene dei primi è la probabile ragione della differente resistenza di fronte allo stesso germe. L'assistenza medica prestata sin dall'inizio ha una certa influenza nella prognosi.

Profilassi. — È di suprema importanza il segnalare le norme di difesa di questa malattia che anche oggi è capace di provocare delle gravissime epidemie. La difesa riguarda gli individui singolarmente (e relative famiglie), profilassi *individuale*; le città e i paesi di una nazione, profilassi *nazionale* o *interna*; le nazioni nei loro rapporti commerciali (stradali e marittimi), profilassi *internazionale*.

La profilassi individuale come quella nazionale ed internazionale hanno un punto comune di convergenza: la *distruzione dei topi* o *dei roditori infetti*. Questa distruzione è principale argomento di studio e di azione nei paesi colpiti dalla peste. I mezzi sono: 1°) l'accalappiamento con trappole; 2°) l'uso di paste velenose; 3°) l'impiego di gas asfissianti (ad esempio l'acido solforoso); 4°) l'uso di sostanze vischiose che immobilizzano i topi (Ilvento); 5°) l'uso di bacilli (sparsi su alimenti) che hanno la potenza di determinare la morte rapida nei topi (B. di Danisz); 6°) l'aumento dei gatti (Bannerman). Nell'India, come in certe provincie della Russia, la distruzione è facilitata dal compenso pecuniario che si dà per ogni topo che si porta all'Ufficio d'Igiene. Dalle statistiche risulterebbe che realmente un benefico effetto sia stato portato dalla sistematica distruzione dei topi con uno o più dei mezzi che sono stati suggeriti.

A) *Profilassi individuale* p.p. detta; vale a dire l'immunizzazione contro la peste venne tentata coi seguenti vaccini: 1°) *Vaccino di Haffkine* (profilattico). È costituito da una cultura in brodo di *b. pestis* vecchia di 6 settimane, e tenuta alla temperatura di 25–30°, e poscia sterilizzata a 65 per un'ora ed addizionata con fenol nella proporzione del ½%; 2°) *Vaccino della Comm. germanica contro la peste*. È costituito da culture di bacillo su agar-agar, pochissimo virulente o sterilizzate; 3°) *Vaccino di Lustig-Galeotti*. È una polvere che viene preparata nel modo seguente. Una cultura di *b. pestosus* di 24 ore viene trattata con una soluzione 0.75 % di soda per un giorno ed alla temperatura di 10 C.i. Indi viene filtrata alla carta, addizionato di acido acetico il filtrato ed il precipitato raccolto, disseccato e polverizzato (2-3 mmgr. per iniezione); 4°) *Vaccino di Terni e Bandi*. È costituito dall'essudato peritoneale di cavia iniettata di bacilli pestosi virulenti. L'essudato raccolto viene tenuto 2 giorni in una ghiacciaia, poi per 12 ore a 37 C.i e quindi sterilizzato a 50° per due giorni. L'essudato viene diluito con soluzione fisiologica cui si è aggiunto 0.5 % di fenol, 0.25% di carbonato sodico, e 0.75 % di Na Cl; 5°) *Vaccino di Shiga e Besrekda*. È costituito dalla unione di bacilli pestosi morti e di siero antipestoso (renderebbe la reazione locale meno grave); 6°) *Vaccino di Strong*. È costituito da culture di bacilli pestosi viventi ma attenuati con numerosi passaggi, o collo sviluppo in ambienti poco favorevoli (con aggiunta di alcool e di altre sostanze chimiche) e mescolato oppur no a siero immunizzante.

Con esperimenti sui topi i migliori effetti immunizzanti si ebbero

coll'uso di bacilli attenuati (Strong). In 42 criminali il vaccino di Strong non determinò che lieve reazione locale e generale.

Il siero degli animali immunizzati venne usato per conferire l'immunità passiva e per la sieroterapia. Nelle scimmie, nei topi e nelle cavie la immunità non dura più di 14 giorni e durante questo periodo non è costante. Il siero ha azione profilattica molto incerta (Strong). Più utile a scopo profilattico il vaccino di Haffkine che deve essere inoculato ogni sei mesi in coloro che per ragioni di studio si occupano dei bacilli pestosi.

Nei casi di polmonite pestosa la profilassi individuale deve essere fatta a mezzo delle maschere al viso o meglio di interi copri-capo fatti con flanella che si avvolgono dal collo al capo. Per la vista vi sono lamine di celluloidi in corrispondenza degli occhi.

B) Profilassi interna. — Quando si sviluppa una epidemia pestosa in un determinato paese occorre anzitutto preparare un laboratorio ed un ospedale d'isolamento e tener presente che il panico dei primi casi mortali può eccitare la folla e determinare atti di ribellione ed assassini di magistrati e di medici.

In un caso di peste confermata, le misure da prendere sono: 1°) dichiarazione alle Autorità Sanitarie ed al Sindaco; 2°) isolamento del malato in Ospedale ad hoc; 3°) disinfettare l'ambiente dove il pestoso si è trovato: per gli abiti e biancheria il calore secco a 120°, oppure le fumigazioni alla Clayton; per il pavimento una soluzione fortemente battericida (potassa al 20 % e sublimato al 5 per mille).

Nel caso di una epidemia in un paese si deve pensare: 1°) a disinfettare, e se è necessario, distruggere col fuoco le prime case infette; 2°) disinfettare tutti i vestiti lasciati a disposizione dagli abitanti; 3°) costruire grandi padiglioni di isolamento (in Manciuria nel 1910 servirono egregiamente i vagoni ferroviari); 4°) trasportare la popolazione, se possibile, in posti lontani da quello dove si sviluppò la infezione; 5°) far guerra immediata ed implacabile al topo (o al tarabagan).

C) Profilassi internazionale. — I porti commerciali saranno difesi: 1°) colla distruzione metodica dei topi nei navigli; 2°) colla sorveglianza medica dei passeggeri e coll'esame delle stive (se topi morti) e delle merci (grano ecc.); 3°) colla denuncia immediata alle nazioni delle epizoozie e delle epidemie.

Terapia. — a) *Razionale.* Questa venne tentata coi sieri antipestosi: 1°) *col siero Yersin* ottenuto dal cavallo coll'iniezione di culture fresche di *b. pestis*; questo siero sarebbe protettivo per i topi; deve essere iniettato nella dose da 60 a 300 cmc. per via endovenosa, o sottocutanea, in vicinanza del bubbone; 2°) *col siero Lustig-Galeotti* ottenuto dal cavallo col vaccino che contiene i nucleo-proteidi. Questi due sieri più che azione battericida determinano la fagocitosi. I risultati sono dubbi;

b) *Sintomatica*. Contro il bubbone si è proposta da qualcuno l'asportazione. Mazzitelli e Ilvento hanno usato la tintura di jodio.

Contro la *febbre* si useranno i bagni, o le spugnature con acqua fredda; sul *bubbone* delle compresse fredde, o pomate all'ittiolio evitando qualsiasi precoce intervento chirurgico.

Per il cuore i comuni cardiotonici o stimolanti (digitale, strofanto, stricnina, sparteina, olio canforato, caffeina). L'insonnia sarà domata con veronal, sulfonal o adalin.

Nella forma fulminante oltre i sieri si usarono e si usano i preparati colloidali d'argento (collargol od elettargol).

Nella forma pneumonica gli espettoranti, gli antiemorragici, i rivulsivi.

Dieta: latte, brodo stimolanti (marsala ecc.).

BIBLIOGRAFIA.

W. Liston. *Report of the Bombay Bacteriological Laboratory for the year 1911.* Bombay Govt. Central Press 1913, p. 43. — **N. N. Klodnitzky.** *Zur Frage der Entstehung und Verbreitung der Lungenpest.* Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig. 1912, Aug. 24, vol. 66, n. 1, p. 49. — *Epidémiologie et prophylaxie de la peste.* Bull. off. Intern. d'Hyg. Publ. 1912, Sept., vol. 4, n. 9, p. 1592. — **W. H. Frost.** *Active and passive immunization against plague.* U. S. Public Health Rep. 1912, Aug. 23, vol. 27, n. 34, p. 1361. — *Annual report of the sanitary commissioner with the government of India for 1910-1912.* Calcutta, Superintendent, Government Printing, India, p. 67. — **W. Nicoll.** *On the length of life of the rat-flea apart from its host.* Brit. Med. Jl. 1912, Oct. 12, p. 926, and Oct. 26, p. 1097. — **Dr. F. Scholz.** *Probleme der Pest und der Pestbehaempfung.* Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig. 1912, vol. 64, p. 44. — **Dujardin-Beaumetz e E. Mosny.** *Evolution de la peste chez la marmotte pendant l'hibernation.* Compt. Rend. Acad. des Sc. S. 1912, vol. 155, n. 4, p. 329. — **J. S. Schurupoff.** *Ueber die Empfaenglichkeit der Ziesel fuer die Bubonenpest.* Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig. 1912, vol. 65, n. 4-5, p. 243. — **W. C. Rucker.** *How to poison rats.* U. S. Public Health Rep. 1912, vol. 27, n. 32, p. 1267. — **J. D. Long.** *A squirrel destructor. An efficient and economical method of destroying ground squirrels.* U. S. Public Health Rep. 1912, vol. 27, n. 39, p. 1594. — **J. S. Schurupoff.** *Ueber die Vitalitaetsdauer des Pestbacillus in Leichen an der Pest Verstorbenen.* Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig. 1912, vol. 65, n. 4-5, p. 225. — **F. Manning.** *Bedbugs and bubonic plague.* Med. Record. 1912, vol. 82, n. 4, p. 148. — **R. P. Strong.** *Studies on Pneumonic Plague and Plague Immunization.* Introduction. *The exposition to Manchuria and the conditions under which the work was performed there.* Philippine Jl. of Science. Sec. B. 1912, vol. 7, n. 3, p. 131. — **R. P. Strong et O. Teague.** *The method of transmission of the infection in Pneumonic Plague and manner of spread of the disease during the epidemic.* Ibid., p. 137. — **O. Teague et M. A. Barber.** *Influence of atmospheric temperature upon the spread of Pneumonic Plague.* Ibid., p. 157. — **Strong a. Teague.** *Portal of entry of infection and method of development of the lesions in Pneumatic and primary septicaemic Plague.* *Experimental Pathology.* Ibid., p. 173. — **Strong a. Teague.** *Clinical observations.* Ibid., p. 181. — **Strong a. Teague.** *Bacteriology.* Ibid., p. 187. — **Strong, Crowell a. Teague.** *Pathology.* Ibid., p. 203. — **Strong a. Teague.** *Susceptibility of animals to Pneumatic Plague.* Ibid., p. 223. — **Strong a. Teague.** *Protective inoculation against Pneumatic Plague.* Ibid., p. 229. — **M. Barber.** *Immunization of Guinea Pigs by Vaccination with avirulent Plague*

Bacilli mixed with agar. Philippine JI, loc. cit., p. 245. — **M. Barber.** *The infection of Guinea Pigs, Monkeys and rats with doses of Plague Bacilli, ranging from one bacillus upwards.* Ibid., p. 251. — **M. Barber et Teague.** *Some experiments to determine the efficacy of various masks for protection against Pneumatic Plague.* Philippine JI, loc. cit., p. 255. — **J. Guiteras.** *Three cases of bubonic plague in Havana.* JI. Amer. Med. Assoc. 1912, vol. 59, n. 20, p. 1780. **Raynaud.** *Six cas de peste pneumonique dans la Banlieue d'Alger.* Rev. d'Hyg. et de Police Sanitaire. 1912, n. 8, p. 861. — **Rau.** *Eine Lungenpest-epidemie in Südbrasilien.* Deutsch. Med. Wochenschr. 1912, vol. 38, n. 49, p. 2314. — **C. Roehr.** *The surgical treatment of pest bubo. How to reduce the high death rate.* New York Med. JI. 1912, vol. 96, n. 16, p. 800. — **Brooks.** *The opsonic index in plague vaccination.* Brit. Med. JI. 1912, Oct. 26, p. 1098. — **A. Manaud.** *Les facteurs météorologiques et climatologiques dans l'étiologie de la peste.* Rev. d'Hyg. et de Police Sanit. 1912, n. 11, p. 1125. — **S. Rowland.** *Attempt to separate the antigen from the nucleoprotein of the plague bacillus by filtration through gelatin.* P. 340. — **Rowland.** *Besređka's method of vaccination.* P. 344. — **Rowland.** *The relation of Pseudo-Tubercle to Plague as evidenced by vaccination experiments.* P. 350. — **Rowland.** *Observations on the mechanism of Plague immunity.* P. 358. — **Rowland.** *The onset and duration of the immunity consequent on the inoculation of Plague nucleoprotein.* P. 367. — **R. Brooks.** *The opsonic index in Plague vaccination.* P. 373. — **Mac Vonkey.** *The preparation of antitoxic Plague sera.* P. 387. — **E. Signorelli e P. Caldarola.** *Ricerche di agglutinazione con differenti razze di bacilli della peste.* Ann. d'Igiene Sper. 1912, vol. 22, n. 4, p. 555. — **C. Martin.** *The Horace Dobell Lectures on Insect porters of bacterial infections. Lecture. The transmission of Plague by fleas.* British. Med. Journ. 1913, Jan., p. 59. — **R. H. Creel.** *The rat. Its habits and their relation to antiplague measures.* U. S. Pub. Health Rep. 1913, vol. 28, n. 9, p. 382. — **W. C. Rucker.** *The relation between traffic and the spread of Plague.* U. S. Pub. Health Rep. 1913, vol. 28, n. 4, p. 163. — **Markl.** *Bacteriologische Diagnose der Rattenpest.* Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig. 1912, vol. 67, n. 5, p. 388. — **Anderson et Mc Laughlin.** *A plague-like organism from a rat.* Amer. Journ. Pub. Health. 1913, vol. 3, n. 1, p. 50. Bulletin Epidémiologique. Bull. de l'Off. Intern. d'Hyg. Publ. 1912, vol. 4, n. 12, p. 2316. — **F. Simpson.** *Rat proofing. Its practical application in the construction or repair of dwellings or other buildings.* U. S. Pub. Health Rep. 1913, vol. 28, n. 15, p. 679. — **F. P. Connor.** *The results obtained in a few cases of bubonic plague by the intravenous injections of dilute solution of iodine.* Journ. London School Trop. Med. 1913, vol. 2, n. 2, p. 148. — **G. Nuttall.** *Observations on British rat-fleas July-October 1911.* Parasitology. 1913, vol. 6, n. 1, p. 1. — **Strickland and Merriman.** *Report on rat-fleas in Cambridgeshire.* Ibid., p. 18. — **M. Barber.** *The susceptibility of cockroaches to plague bacilli inoculated into the body cavity.* Philippine JI. Science. Sect. B. Phil. JI. Trop. Med. 1912, vol. 7, n. 6, p. 521. — **D. C. Hossack.** *Some lessons of the Manchurian plague epidemic.* JI. of State Med. 1913, vol. 21, n. 4, p. 228. — **E. Signorelli.** *Sulle alterazioni anatomicopatologiche che il bacillo della peste o la sua tossina produce nei polmoni.* Lo Sperimentale. 1913, vol. 67, n. 2, p. 155. — **L. Robin.** *Conclusions générales des délibérations de la conférence internationale de la peste à Moukden.* Arch. de Méd. et Pharm. Nav. 1913, vol. 99, n. 3, p. 208, n. 4, p. 285, n. 5, p. 361. — **V. Jourdan.** *Bubonic plague; its history and prevention.* Monthly Cyclopedic et Med. Bull. 1913, vol. 16, n. 5, p. 270. — **A. Ilvento.** *Hygienische Beobachtungen ueber Ratten und Pestprophylaxe im Hafen von Palermo.* Arch. f. Schiffs und Trop. Hyg. 1913, vol. 11, n. 12, p. 404. — **R. H. Creel.** *The rat. A sanitary menace and an economic burden.* U. S. Pub. Health Rep. 1913, vol. 28, n. 27, p. 1403. — **S. Grubbs a. Holsendor.** *Fumigation of vessels for the destruction of rats.* U. S. Pub. Health Rep. 1913, vol. 28, n. 25, p. 1266. — **A. Berdnikow.** *Einige neue Ergebnisse ueber*

die Epidemiologie der Pest Untersuchungen der Nagetiere der Astrachanschen Steppe. Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 1913, vol. 69, n. 4, p. 351. — **I. Leman.** *The treatment of the plague.* Southern Med. Journ. 1913, vol. 6, n. 7, p. 446. — **W. Liston.** *Plague Trans. XVIII. Intern. Congress of Med. London. 1913. Sec. XXI. Trop. Med. and Hyg. Part I, p. 9.* — **S. Kitasato.** *On the value of the search for rat fleas in the detection of plague.* Ibid., p. 1. — *Ueber die Pest. Die Wichtigkeit des « Rattenflohes » zur Feststellung der Verbreitung von Pest.* Berl. Klin. Wochenschr. 1913, vol. 50, n. 41, p. 1881. — **G. Wu Lien Teh.** *Investigations into the relationship of the Tarbagan to plague.* Lancet 1913, Aug. 23, p. 520. — **L. Piras.** *Die Praezipitinreaktion als diagnostisches Mittel der Pest.* Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 1913, vol. 71, n. 1, p. 69. — **V. Heiser.** *The rats of our cities. What becomes of the carcasses of rats dying natural deaths?* U. S. Pub. Health Rep. 1913, vol. 28, n. 30, p. 1553. — **A. Ilvento e M. Mazzitelli.** *Esistenza del bacillo pestoso nell'organismo senza sintomi clinici.* Riforma Medica 1914, marzo 28. Idem. — **N. H. Swellengrebel e L. Olten.** *Exper. Beitr. zur Kenntniss der Uebertragung der Pest durch Flöhe und Läuse.* Centr. für Bakt. I Abt. Orig. 1914, July 25, vol. 74, n. 7. — **A. Missiroli.** *La reazione della termoprecipitina nella diagnosi della peste.* Pathologica 1914, luglio 10, vol. 6, n. 136. — **E. C. Warner.** *The thermoprecipitin Method in the diagnosis of Bubonic plague in cadavers.* Journ. of Hygiene 1914, Nov., vol. 14, n. 3. — **Browning-Smith.** *Rat destruction and plague.* Proc. third all-India Sanitary Conference held at Lucknow, Jan. 15-27, 1914, vol. 5. — **J. G. Markl.** *Zur Frage der Mutation der Pest bacillen.* Centralb. f. Bakt. I Abt. Orig., 1914, July 25, vol. 74, n. 7.

Sono stati compiuti studi sulle pulci da **Bacot, Ridewood, Swellengrebel, Kato, Ross, Strickland**; sulla diffusione della peste da **Low, Heiser, Agramonte, Wade e Starling, Long, ecc.**

APPENDICE: Bubbone Climatico.

(*Climatic bubo. — Pestis minor*).

Definizione. — È una infezione febbrile che si accompagna a tumefazione dolorosa delle glandole inguinali, quasi mai seguita da suppurazione e con decorso di settimane e mesi.

Storia e diffusione geografica. — Si deve a Ruge la scoperta di questa malattia avvenuta nel 1896. Essa si è osservata nei paesi caldi e segnatamente in individui abitanti in paesi lungo le marine, e nei marinai senza che sia possibile additare ancora la causa generatrice. Fu constatata nell'Africa Orientale e Nordica (coste) nelle Indie Orientali, in China, Madagascar (Le Dantec), nel Tonchino, nella regione dell'Uganda (Castellani, Low), nel Giappone (Scheube) e nel Chili (Luzzatti). Classici esempi vennero da Gabbi trovati nell'Italia meridionale (Calabria e Sicilia).

Etiologia. — Sebbene si debba ritenere che la malattia è provocata da microrganismi, pure le ricerche sono state fino a qui negative. Da alcuni osservatori furono isolati dei cocchi piogeni, ma in questi casi è lecito dubitare di una vera relazione causale colla malattia. Nei casi tipici colla puntura si estrae scarso succo le cui culture nei vari mezzi

nutritivi rimangono sterili, e le cui inoculazioni in animali da esperimento, non danno alcun risultato rispetto ad una possibile riproduzione della malattia.

Nel 1903 Ferraro, in un caso, isolò dalle glandole un bacillo che ritenne identico a quello della peste. Hewlett pure isolò un bacillo simile a quello pestoso ma non decolorabile col Gram. Da queste due ricerche ebbe origine la ipotesi che in questi casi si trattasse di *pestis minor*. Cantlie pure ritenne che si trattasse di una forma di peste attenuata dal vedere che in alcuni paesi dell'India, dove la peste è endemica, questa si sviluppa in forma epidemica dopo che si sono osservati casi di « bubbone climatico ».

Castellani, Low, Gabbi e parecchi altri dalle colture del succo non hanno ottenuto nessun bacillo coi caratteri di quello pestoso, nè altri batteri. Luzzatti che osservò nel Chilì numerosi esempi di questa malattia la ritiene « parapestosa », e pensa che, in realtà, si tratti di una malattia a sè, come hanno affermato Ruge, Ruffer, Castellani, Low ed altri ricercatori.

Fra le cause *predisponenti* vanno segnalate le seguenti: a) *il mestiere*: essa si riscontra spesso in marinai che coi piedi scalzi rimangono per delle ore nell'acqua a pulire le tolde dei bastimenti, oppure in individui delle coste marine che hanno poca igiene dei loro piedi; b) *lo sforzo* di una lunga camminata di parecchie ore. Così Gabbi ha veduta comparire la malattia in due soggetti, l'uno che aveva fatto una passeggiata a piedi di 25 chilometri e che si era affaticato ed aveva molto sudato, e l'altro che aveva fatto una lunghissima corsa in bicicletta: nell'Italia meridionale in questi casi i medici parlano di *adenite da sforzo*; c) *il reumatismo* inteso nel senso di una impressione brusca di freddo a scopo estuante e dopo una notevole fatica fisica: (adenite reumatica?)

Devesi rilevare che l'adenite non ha causa provocatrice evidente nè in una lesione cutanea dell'arto corrispondente, prossima o lontana, nè in una lesione degli organi genitali esterni od interni, o del tratto inferiore dell'intestino. Necessario aggiungere che nè la tubercolosi, nè la sifilide sono in simili casi in questione nemmeno come elemento predisponente. La malattia si sviluppa in operai e marinai di ottima costituzione scheletrica e con nutrizione eccellente. La ipotesi che l'agente provocatore sia, secondo Schimm, lo stesso che determina una infezione intestinale primitiva e che decorre senza sintomi dell'apparato digerente, non ha alcuna base nei casi clinici fino a qui osservati.

Gabbi ritiene che entrino in azione due fattori: anzitutto il *climatico* quello cioè per il quale la resistenza organica degli abitanti dei paesi tropicali e degli immigranti in ispecie è meno forte di fronte alle infezioni; l'altro il fattore *traumatico*, poichè spesso l'adenite inguinale si sviluppa in soggetti che hanno compiuto notevoli sforzi di locomozione.

Il reperto di comuni stafilococchi deve essere riguardato come complicazione di manovre curative.

La malaria da taluni invocata come elemento causale non ha, a giudizio dei più, alcuna importanza.

Sintomatologia. — L'affezione presenta spesso un periodo *prodromico* caratterizzato da senso di malessere, di stanchezza e da minore attitudine al lavoro fisico e mentale.

La malattia comincia con *febbre* alla quale o contemporaneamente, o dopo qualche giorno, si associa dolore all'uno od all'altro inguine, o, sebbene assai di rado, in entrambi. Dopo breve tempo quivi appare una tumefazione glandolare: la pelle si rende rosea e calda e la flessione della coscia sul ventre viene resa difficile e dolorosa. La febbre assume andamento continuo-remittente. L'elevazione avviene senza o con pochi brividi, sino a raggiungere un massimo vespertino di 39° - 39.5° . La durata di essa varia da pochi giorni ad alcune settimane. La defervescenza avviene lentamente, mai per crisi. Essa resiste a qualsiasi medicazione antitermica.

L'*adenite* è di solito, unilaterale. Essa aumenta grado grado fino a raggiungere il volume di un piccolo limone o poco più, e può resistere a lungo anche dopo che è scomparsa la febbre. La pelle che ricopre la tumefazione è rossa, calda, tesa, lucente e poco spostabile. Il palpamento, dolente nei primi momenti, lo è meno in seguito; la dolorabilità può scomparire anche quando la febbre è ancora presente. La consistenza delle glandole è dura, quasi lignea; la superficie spesso irregolare. Non è dato mai di percepire una netta fluttuazione, e solo talvolta in qualche punto la consistenza si rivela molle. L'affezione non si accompagna a disturbi di altri apparati organici se si eccettui il digerente. Da parte dei Sistemi: nervoso, respiratorio e circolatorio, mai alcun sintoma che non sia puramente casuale. Rispetto all'apparato digerente invece vi è nel periodo febbrile anoressia, viva sete e tendenza alla stitichezza. La lingua è impa-niata, l'alito cattivo. Il fegato e la milza mantengono i loro confini normali, ma nelle forme febbrili ad andamento tifoideo si è osservata una lieve tumefazione splenica.

Le urine si eliminano in quantità pressochè normali; solo eccezionalmente vi compariscono tracce di albumina.

Durata e forme cliniche. — La durata della malattia varia a seconda della sua gravità. Si distinguono dal punto di vista del decorso: 1°) *una forma acuta*: in questa la febbre è elevata, notevoli la tumefazione glandulare e la dolorabilità spontanea; dura da due a tre settimane, ma le glandole si detumefanno lentamente; 2°) *una forma subacuta*: in questa l'inizio è lento e la elevazione febbrile non molto elevata, come scarsa la dolorabilità all'inguine; la durata della tumefazione glandolare varia da poche settimane a due o tre mesi; 3°) *una forma cronica*: la più rara, ha inizio insidioso e lunga durata, anche di qualche mese; la febbre può mancare fino dall'inizio della malattia. È in questa forma che si

può avere una periadenite con esito in supurazione e, come reliquati, dei seni fistolosi.

Anatomia patologica. — Le lesioni istologiche presentano particolarità che fanno distinguere il bubbone climatico dall'adenite pestosa.

In generale si constata che mentre in alcune parti della ghiandola si vedono dei follicoli ricchi di elementi cellulari in via di divisione con ricca corona di linfociti, e dei seni perifollicolari non dilatati ricchi di

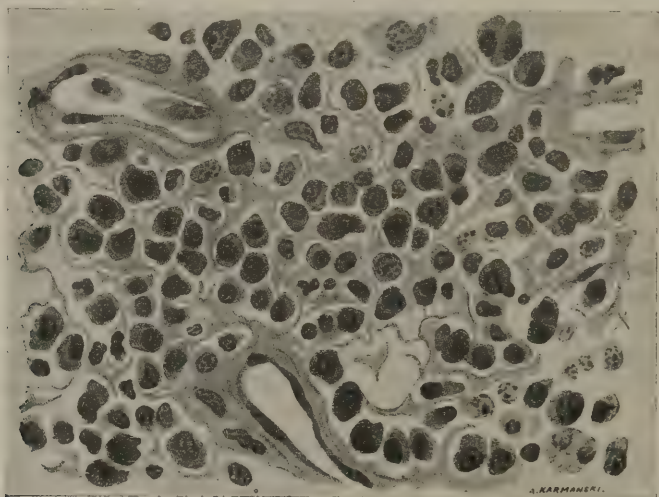


Fig. 18. — Lesione di bubbone (Da Letulle e Nattan Larrier).

leucociti; in altre invece i follicoli sono irriconoscibili, i seni sono scomparsi e si trova un reticolo ancora evidente entro il quale si trovano in numero enorme delle *plasmazellen* o disposte in ammassi irregolari ed ineguali, oppure diffuse a nappo. Fra di esse si osservano rari linfociti (Letulle e Nattan Larrier). Le fibrille del reticolo del tessuto fondamentale sono tumefatte. I vasi sanguigni e linfatici sono distesi con endotelio più spesso: la parete appare più tumefatta ed all'infuori di essa si nota infiltrazione leucocitaria. Quà e colà poi si notano dei veri focolai di necrosi della polpa glandolare. I focolai necrotici del reticolo sono caratterizzati da una trasformazione degli elementi cellulari che appaiono tumefatti con aspetto ialino del protoplasma; il nucleo è in atrofia picnotica o carioressi; i vasi sono assai distesi e negli spazi interstiziali si constata afflusso di leucociti polinucleati e fagociti. In questi focolai non è dato svelare alcun microrganismo. In altre parti del ganglio vi sono focolai di supurazione. Sono piccoli noduli infettivi, disgregati, distesi da polinucleati la maggior parte dei quali pre-

senta granulazioni grasse in gran numero. In essi il tessuto reticolare è smagliato e vi si notano delle suffusioni emorragiche. I vasi sono intensamente iperemici.

Diagnosi differenziale. — La diagnosi di bubbone climatico sarà certa: *a)* quando si potrà escludere la *ulcera venerea* e la esistenza di *lesioni cutanee* (ulcerazioni, foruncoli) prossime o lontane, di processi ulcerativi rettali o di supurazione perirettale; *b)* quando i precedenti anamnestici, l'esame obbiettivo e le varie reazioni colla tubercolina faranno escludere la *tubercolosi* (scrofolo). In questi casi la adenite è molteplice e di solito non mancano precedenti famigliari; *c)* quando sia possibile escludere una *sifilide* antica o recente sia colla reazione di Wassermann ch  di Noguchi. Del resto, anche in questi casi, la adenite   molteplice, la febbre di solito manca e si possono trovare lesioni celtiche in altre parti dell'organismo; *d)* quando si possa escludere una forma di *peste attenuata*. Per avere tale dimostrazione occorre fare la puntura dell'adenite, disinfettando la pelle colle norme solite, e col succo estratto fare esami microscopici, colture ed esperimenti in cavie; onde svelare il *b. pestis*; *e)* nei paesi tropicali si pu  avere adenite da *filaria*, ma questa   accompagnata da febbre molto alta e da grave linfangioite della gamba. L'esame del succo o del sangue svela il parassita; *f)* nella *tripanosomiasi* l'adenite   molteplice e l'esame del succo praticato col Giemsa svela la presenza dei tripanosomi; *g)* le adeniti che nei paesi caldi, possono complicare il decorso del *tifo* sono, di solito, seguite da supurazione *in toto*, cosa questa che quasi mai si verifica nel bubbone climatico.

Decorso. — Di solito la febbre scompare prima che cominci la detumefazione spontanea dell'adenite. Il processo di risoluzione   lento: da alcune settimane a qualche mese.   possibile la ricaduta nelle glandole dello stesso lato, o di quelle dell'inguine opposto.

La malattia ha sempre ed unicamente sede nelle glandule inguinali.

Prognosi e terapia. —   decisamente favorevole *quoad vitam*. Rispetto alla *restitutio in integrum* questo anche dipende dall'opera curativa svolta durante il corso della malattia. Talune pratiche esterne: ghiaccio, frizioni, tinture, ritardano anzich  accelerare la guarigione del bubbone.

Non si nota intervento di supurazione che in quei casi nei quali si sono fatte ripetutamente applicazioni di cataplasmi caldo-umidi. Il processo supurativo ritarda la guarigione anzich  affrettarla e possono restare come conseguenza dei seni fistolosi.

La malattia guarisce spontaneamente epper  non   necessaria una complessa cura locale e generale. Rispetto a quest'ultima conviene, durante il periodo febbrile, consigliare un'alimentazione liquida e dare

qualche purgante in principio e poi qualche disinfettante. Rispetto alla cura locale, utili le applicazioni tiepide di sublimato all'uno per mille, e per il dolore locale l'uso di pomata di belladonna.

Gabbi ha avuto in un caso ottimo effetto dall'uso dell'ittiolio. Se il dolore è eccezionalmente forte si può usare la eroina per iniezione sottocutanea.

Nel caso che sia intervenuta una parziale suppurazione occorre l'intervento del chirurgo. Questo è pure indicato nei casi nei quali nemmeno le pomate con preparati iodici, o le pennellazioni di tintura di jodio siano riuscite a fondere il duro impasto glandolare.

BIBLIOGRAFIA.

A. Breinl. *Two cases of « Climatic Bubo »*. Australian. Inst. of Trop. Med. Report for the year 1911, pp. 27-29. — **G. Douglas Gray.** *Climatic bubo*. Clim. Med. J1. 1913, vol. 27, n. 3, pp. 180-184. — **A. J. J. Triado.** *Tropical or Climatic buboes*. Australasian Med. Gaz. 1913, May 10, vol. 33, n. 19, pp. 442-443. — **L. Chastaing.** *Quelques remarques au sujet de la nature et de l'origine du bubon climatique*. Caducée 1914, May 2, vol. 14, n. 9, pp. 118-119. — **N. Barlow.** *Epidemic climatic bubo*. Americ. J1. Trop. Diseases and Prev. Med. May, vol. 10, n. 11, pp. 787-788, 1914. — **G. Rost.** *Klimatische Bubonen*. Arch. f. Schiff's und. Tropenhygiene 1912, Oct., vol. 16, n. 20, pp. 677-693. — **U. Gabbi.** *Casi clinici di bubbone climatico. Studi sulle malattie tropicali della Calabria e della Sicilia*. Vol. 10, 1910-11. — **Vadalà e Arezzi.** *Su tre casi di bubbone climatico osservati a Mazzarrà Sant'Andrea (Messina)*. Malaria e mal. dei paesi caldi, fasc. V e VI, 1914.

(In Italia pubblicarono pregevolissimi studi: Dott. **Ferraro, Luzzatti, Serra** (Medici della R. Marina) negli Annali di Medicina Navale e Coloniale diretti dal Chiar.mo Prof. **Rho**, Generale Medico della R. Marina).

Lebra.

Lèpre — Leprosy — Lepra.

Definizione. — La lebra è una malattia infettiva ad andamento cronico determinata da un particolare bacillo, bacillo di Hansen, e caratterizzata da lesioni della cute e dei nervi dalle quali prende origine una complessa e varia sintomatologia locale e generale.

Notizie storiche. — L'India sarebbe stata la culla della malattia. Dall'India passò nell'Egitto colle migrazioni del popolo ebreo che si ritenne come il principale agente di disseminazione del germe. Dall'Egitto si diffuse in Europa colle crociate e qui ebbe tale e così grave diffusione da costringere alla costruzione di locali di isolamento o « lebrosari » o « lazzaretti ». Ogni lebrosario era costituito da case, in numero maggiore o minore, chiuse entro una cerchia dalla quale i colpiti potevano solo uscire rispettando norme rigorose. Vestivano una tonaca grigia, portavano guanti, e quando uscivano per le strade avevano un batacchio che facevano risuonare per avvertire del loro passaggio.

Distribuzione geografica. — La malattia è presente in tutti i continenti, ma specie in Africa; rara in quella del Nord è più frequente nel Centro e nel Sud. In Asia si trova nell'India inglese, Indochina, Giapponese, Indie neerlandesi. In Oceania è assai diffusa. In America è comune in quella del Centro e del Sud.

In Europa era prevalente un tempo nel Nord: Svezia, Norvegia, Islanda. Oggi in tutte le nazioni Europee si è determinato un movimento diretto a stabilire la reale diffusione della malattia ed a prendere opportuni provvedimenti di difesa. Si è veduto, ad esempio, in Francia, che vi è più diffusa che non si credesse e si potè stabilire ch'essa è in parte d'importazione (Jeanselme). Cogli accresciuti scambi commerciali si è potuto dimostrare che viene importata specialmente da coloro che vengono dalle regioni tropicali o paratropicali dove la lebra domina endemicamente. Si tratta spesso di individui affetti da corizza cronica: lesione questa che oggi molti ritengono iniziale nella lebra (Sticker, Campana).

Etiologia. — *Batteriologia.* — La malattia è provocata da un particolare bacillo, privo di ciglia, scoperto nel 1871 da Hansen nei tubercoli cutanei che caratterizzano una forma della medesima: la nodulare. Esso non è dotato di mobilità ed è capace di secernere una sostanza viscida che lo agglomera. È un bacillo che presenta le stesse dimensioni del bacillo tubercolare, della lunghezza da 5 a 6 micron e con estremità il più spesso arrotondate (vedi tavola II^a). Resiste al Gram. Si comporta colle sostanze coloranti come il bacillo di Koch ed è meno resistente di questo alla decolorazione cogli acidi forti. Si colora facilmente coi colori di anilina in soluzione acquosa, ciò che non avviene per il bacillo di Koch. Il metodo di colorazione da preferirsi è quello di Ziehl-Neelsen. Il bacillo è acido-resistente, ed alcool-resistente. Dagli studi di Kedrowsky risulta che coltivato sopra mezzi artificiali perde la resistenza alla decolorazione agli acidi ed all'alcool, ma la riacquista nel passaggio negli animali (coniglio e topo).

Vi sono batteriologi che ritengono che il bacillo di Hansen non sia realmente un bacillo, ma una streptotricea. Williams nelle sue culture avrebbe trovato ora bacilli a tipo difterioide non acido-resistenti, ora acido-resistenti, come pure micelio acido-resistente e non acido resistente. Secondo alcuni il bacillo della lebra apparterebbe ad un gruppo di microrganismi intermedi agli ifo- e schizomiceti e morfologicamente molto affine alle streptotricce.

Il bacillo è costituito: a) da una sostanza grassa (acido-resistente); b) da una sostanza semplicemente cromatica che si scolora cogli acidi (Babes); c) da granuli metacromatici di forma rotonda od ovale, situati al centro od agli estremi dei bacilli: Neusser, Campana, Lutz li hanno ritenuti spore; Hansen, Impey, Mantegazza invece prodotti di degenerazione.

Entro il corpo del bacillo esistono parti incolore o vacuoli (Babes). Si ammette per il bacillo della lebra una *forma granulata* come per il bacillo di Koch.

Cultura. — In Italia dopo le prime pubblicazioni di Bordoni Uffreduzzi nel 1887, Campana riprese i tentativi culturali seminando materiale lebroso in siero di sangue, agar alla glicerina, semplice o con glucosio e fosfato di calce, brodo d'ostrica solo o misto ad agar, facendo contemporaneamente cultura del bacillo della tubercolosi sugli stessi mezzi nutritivi. Con questi su 10 provette ebbe tre risultati positivi; col materiale lebroso nulla. Ma nel 1890 con culture anaerobiche fatte con agar, peptone puro di carne, cloruro di sodio e zucchero d'uva, alla temperatura di 37°.5 ottenne un bacillo costituito da bastoncini rettilinei o flessuosi, spesso più corti del bacillo tubercolare e con punti del protoplasma che si colorano più intensamente. Esso comincia a svilupparsi dal 7° al 9° giorno come un intorbidamento lineare appena appariscente nella $\frac{1}{2}$ o nei $\frac{2}{3}$ inf. del mezzo culturale; al 10°-11° giorno appare come una serie di piccole gemme che si dispongono in serie così da dar luogo a più straterelli che si avanzano per qualche mm. dal centro alla periferia. Potè in tal modo e con tal mezzo ottenere diversi trapianti. Però col bacillo non riuscì a riprodurre la lesione nè in un lebroso, nè in pecore, conigli, cani, topi, polli, inoculandolo sotto la pelle, nel peritoneo, sulla cornea e nella camera anteriore dell'occhio.

In seguito Czaplewski, Spronk, Babes, Teich, Barannikow con materiale lebroso in substrati comuni ottennero essi pure culture aerobiche di un bacillo simile al lebroso, ma incapace di riprodurre la malattia negli animali d'esperimento. Ugualmente Kedrowski e Lewy. Però di recente, all'estero, gli studi ripresero vigore.

Liston e Williams avrebbero isolato dalla milza di un lebroso una streptotricea che si sviluppa nel mezzo nutritivo di Dorset ed in quello di Rost. Beenstjerna avrebbe ottenuto dal materiale di lebroso un germe acido-resistente che inoculato nella scimmia vi determinò lesioni. Questo germe presenterebbe un rilevante polimorfismo (streptococco, diplococco, ecc.). Egli lo avrebbe coltivato in un ambiente nutritivo costituito da cervello umano, brodo glicerinato e liquido ascitico. Anche Kedrowsky, Clegg, Rost ed altri affermarono di avere ottenuto in cultura dei bacilli acido-resistenti. Bayon inoculò questi vari bacilli, in scimmie, conigli, cavia, topi, ratti, piccioni e polli, ma solo i germi isolati da Kedrowski e da lui furono capaci di determinare delle lesioni paragonabili a quelle che si osservano nell'uomo e nel topo; vale a dire proliferazione del tessuto, senza necrosi e senza sclerosi vasale.

Le lesioni provocate dagli stipiti ottenuti in cultura da Rost e Duval sono caratterizzate da processi necrotici, da cellule giganti, tipo Langhans, con centro necrotico.

Bayon inoculò materiale lebroso nei topi e dopo quattro mesi ottenne lo sviluppo di una circoscritta lesione. Colla glandola linfatica del primo infetto inoculò un altro topo e dopo sei mesi osservò lesioni lebrose nel fegato, nella milza e nelle glandole linfatiche. Da queste coltivò un bacillo molto simile al bacillo di Hansen.

Duval ottenne in cultura due tipi di bacilli acido-resistenti; uno cromogeno e polimorfo e l'altro non cromogeno e sviluppantesi solo sopra mezzi speciali. Il primo sarebbe identico a quello isolato da Kedrowsky, Clegg, Bayon e Rost, il secondo è un bacillo acido-resistente, ma dagli esperimenti (siero-reazione, inoculazione) non risulta ancora identificabile col bacillo lebroso umano. Machow ed altri hanno confermato le ricerche ed i risultati di Kedrowski. Currie, Clegg e Hollmann hanno dimostrato i rapporti morfologici del *B. leprae*, col *B. margarin* e *B. smegmae*.

Fraser e Fletcher hanno sottoposto ad uno studio critico-sperimentale i vari contributi sulla cultura dei bacilli lebroso e concluso che nessuno dei 20 o più *B. leprae* fin qui isolati è realmente la causa della lebra. Il problema è quindi ancora sub iudice.

Inoculazione negli animali. — I tentativi per riprodurre le lesioni lebrose negli animali furono pure numerosi. Si fecero:

a) *nella scimmia*: da Babes, Kalindero e Nicolle e con risultato positivo: sulla guancia si sviluppò un nodulo che presentava la struttura del leproma e che conteneva bacilli;

b) *nei conigli*: da Melcher, Orthmann, Vossius, Wesener, Stanziale, Chirichino, Serra, Verrotti inoculando materiale lebroso nella camera anteriore dell'occhio si ebbero lesioni a *distanza* dal punto inoculato (Stanziale) così che è da ritenere che non si sia trattato del frammento di tessuto lebroso innestato. Poichè questa è la principale obiezione che muove Campana a simili esperimenti ritenendo egli che nel luogo dell'innesto i bacilli rimangano a lungo, ma non si moltiplichino;

c) *nei topi*: da Bayon, Currie, Verrotti si è innestato materiale lebroso nella cavità peritoneale e si sono veduti dopo qualche tempo (4 mesi) apparire noduli nella milza e nel fegato e dentro essi dei bacilli acido-resistenti;

d) *nell'uomo*: furono fatti tentativi d'innesto di materiale lebroso nell'uomo. Danielsen lo fece su sè stesso, ma senza risultato. Arning inoculò materiale lebroso sopra un delinquente (Keann), il quale si sottopose all'esperimento a patto di avere commutata la pena di morte in quella della galera a vita. In esso dopo alcuni anni si sviluppò la malattia. Swift però poté certificare che nella famiglia del condannato la lebra era presente in passato epperò non è possibile affermare con certezza che si potesse essere contagiato in prigione.

Coffin riferisce il caso di un prigioniero che inviato come infermiere

in un Lebrosario, per non tornare in carcere si ferì con punta di coltello infettata con pus di piaghe di un lebroso; dopo due anni presentò noduli di lebra nel punto inoculato.

Sede del bacillo nell'uomo. — Il bacillo di Hansen si trova entro i lepromi, le caratteristiche neoformazioni della infezione lebroso. Dove queste esistono, là si riscontra il germe patogeno. Però in questi ultimi tempi venne anche trovato nella *placenta* di donne colpite dalla malattia. Sugai e Mononobe in undici casi vi ricercarono i bacilli e li trovarono nelle aree ialine di essa e talvolta in numero veramente considerevole. Essi ritengono che queste aree rappresentino una sostanza regressiva derivante dal coagulo sanguigno ed arguiscono che ciò si verifichi perchè i bacilli sono anaerobi, al contrario di quelli tubercolari che non vi furono mai riscontrati. Rabinowitsch affermò di aver trovato bacilli lebroso nel *sangue del cuore di un feto di donna lebroso*. Con una tecnica un po' complessa egli dichiarò di averli trovati anche nel *sangue circolante* di tre infermi di lebra tuberosa, e di un infermo di lebra nervosa (De Bauermann e Gorgerot). Devesi a Lagane la prima osservazione dimostrante la presenza dei bacilli nelle *urine* dei lebroso dopo le iniezioni endovenose di arseno-benzol. L'urina non conteneva nè albumina, nè sangue. In seguito li osservò anche Calabrese.

Sugai e Mononobe, come già Maiocchi e Pellizzari, osservarono bacilli nel *sangue* in 6 su 10 casi di donne lebroso. Nel *latte* di due di queste trovarono rari bacilli lebroso; in una dal 9° mese di gravidanza in poi; nell'altra nei primi giorni di allattamento.

[In soggetti sofferenti di lebra nasale e faringea i bacilli di Hansen vennero riscontrati anche nelle feci (Marian, Delbanco). Se ne è affermata la presenza nella cute sana (Klingmuller) e nello sperma umano (contagio sessuale).

La presenza di un bacillo acido-resistente simile al lebroso venne constatata nei ratti (Dean, Kitasato). Marchoux e Sorel esaminarono 1296 topi (*M. decumanus*) e nel 5 % di essi trovarono bacilli acido-resistenti. Due forme di così detta lebra si riscontrano in essi: la muscolo-cutanea e la glandulare (glandole inguinali e ascellari). I bacilli acido-resistenti deposti su una ferita cutanea ad arte prodotta in un topo vi attecchiscono, e così sono infettanti le iniezioni sottocutanee del succo degli organi lesi. Ugualmente le iniezioni nella cavità peritoneale. Inoltre essi avrebbero notato che l'introduzione di notevole quantità di materiale infettante per le vie digerenti può determinare la infezione nel polmone senza lesioni glandolari. Meyer confermò la esistenza della infezione nei topi del Brasile; Ridlor a Porto Rico e Mayagnez,; Leboeuf e Salomon nella Nuova Caledonia; (due forme; muscolo-cutanea e glandulare)].

Vie d'ingresso nell'organismo umano. — Si ammette, in linea generale, che il bacillo possa penetrare nel nostro organismo per due vie: nasale e cutanea.

a) *Nasale.* Numerosi osservatori hanno constatata la presenza del bacillo di Hansen nella mucosa nasale (Sticker, Campana ed altri). Col muco nasale esso può largamente diffondersi nell'ambiente e colpire altri

individui. Si citano esempi dimostrativi al riguardo. Così in una stazione climatica della Francia il proprietario di un albergo ed una sua figlia caddero colpiti dopo l'arrivo di un signore sofferente di corizza cronica di natura lebroso (Jeanselme).

b) *Cutanea*. Si è pensato che la inoculazione del bacillo nella cute avvenisse a mezzo di insetti. Così si incolparono le *zanzare* da Noc; le *mosche* pure da Noc e Leboeuf; le *cimici* furono pure ritenute agenti di trasmissione del bacillo (Goodhue), ma le ricerche di Thomson, Skelton e Parham dimostrarono che non è vero. Maiocchi pensò al *Demodex follic.* Non hanno importanza le *pulci*. Positivo solo, riassumendo, questo, che la mosca domestica può dai lepromi ulcerati (e dalle feci?) infettarsi e deporre i bacilli sul corpo umano.

All'infuori di questo intervento, del resto non ancora bene dimostrato, si ritiene che la contagione possa avvenire per trasporto diretto dei prodotti delle ulcerazioni cutanee sopra la cute umana. Ma perchè l'infezione si determini occorre che quest'ultima presenti anche una minima soluzione di continuo. (Si ammette che il contagio possa avvenire con abito od oggetti infetti di bacilli [Hansen, Bergmann etc.]).

[La possibilità che la lebra possa essere inoculata colla linfa vaccinica è stata già espressa da Eichhorst e Arning, confermata da Gairdner e Daubler e di recente da Brown. Una osservazione importantissima viene ora annunciata da Merian; quella della comparsa dei bacilli della lebra in piccole pustule prodotte dalla linfa vaccinica in un soggetto con manifestazioni lebrose. È la dimostrazione certa che la linfa vaccinica umana può contenere bacilli lebroso].

Trasmissione ereditaria. — È un problema tutt'ora in discussione. Danielsen e Boeck furono i primi a sostenere che da una donna lebroso può nascere un bambino lebroso. Si osservarono delle *epidemie famigliari* e si ritennero dimostrative della trasmissione per eredità. Studi più attenti invece misero in dubbio questa conclusione, poichè nelle famiglie stesse si videro colpiti anche gli estranei (servi). Hansen con ricerche fatte negli Stati Uniti d'America sui discendenti che vi erano emigrati dalla Norvegia, non trovò un solo caso dimostrativo. Besnier, Mantegazza pure la negano, mentre Zambao, Dühring e Baumgarten l'ammettono.

La questione comincia ad avviarsi verso la soluzione coi recenti studi di Sugai e Mononobe i quali hanno constatato la presenza del bacillo della lebra sia nella placenta, che nel sangue del cuore di un feto. Ove poi si consideri che esso venne pure trovato nello sperma di lebroso sofferenti di orchite la possibilità della trasmissione ereditaria diretta comincia a divenire probabile. Gli studi devono essere diretti a stabilire quali le reali condizioni della placenta nei casi nei quali vi si è rinvenuto il bacillo lebroso. Poichè solo ammettendo che essa sia lesa e quindi insufficiente come filtro può spiegarsi la trasmissione della malattia dai genitori alla prole.

Il problema è ancora *sub judice*.

Sindrome clinica. — *Inizio.* — Non si sa ancora con precisione qual'è il punto d'ingresso del bacillo lebroso nel nostro organismo. Vi fu chi pensò che esso penetri nella cute e qui lasci come una macchia indelebile che ne addita il passaggio, ma questa stigmata rivelatrice non è stata confermata da nessun osservatore dopo Marcano e Wurtz. Il fatto constatato da non pochi studiosi (stranieri e nostrani), che sin dai primordi della malattia la mucosa nasale si presenta spesso colpita e che si ha una corizza tenace, facilmente recidivante, è che nel muco nasale è dato di trovare il bacillo di Hansen ha dato fondamento ad una ipotesi più razionale, quella cioè che la via di penetrazione più frequente del germe sia la nasale, poichè la *corizza* è uno dei sintomi primi a comparire. V'è anche qualche osservatore che addita la via boccale. Da queste localizzazioni avrebbe inizio e svolgimento la sindrome.

Periodo di latenza. — Il fatto constatato da tutti coloro che si sono occupati di questa affezione, che il bacillo entrato nei tessuti cutanei o nelle mucose vi può restare a lungo senza recare la minima offesa, rende ragione delle difficoltà di scoprire da qualche segno la porta d'ingresso del germe infettante.

Questa latenza è di durata molto varia. Così si afferma che in taluni esempi, rari è vero, essa abbia durato sino a 12-14 anni; la media è però da pochi mesi a qualche anno. Gli esempi che si citano di individui che si allontanarono da focolai lebrosi e che ebbero i segni della malattia 20-30 anni dopo non dimostrano nulla, specie quando si ricordi che la contaminazione può avvenire con individui e con merci (tappeti) provenienti da regioni colpite dalla lebra (colonie tropicali principalmente).

Periodo di invasione. — Quando il germe dallo stato di indifferenza passa a quello di attività patogena si sviluppano sintomi di varia importanza e durata. Il primo che si manifesta è:

a) la *febbre*: la quale viene ad accessi vespertini che non sono sempre regolari nè per eguaglianza del tipo, nè per la gravità. Alle volte inizia con brividi ripetuti ma meno forti come in un accesso palustre, il più spesso senza brividi (Mantegazza). Ad essa si associano: cefalea, vertigine, parestesie, dolore lombare, stanchezza e tendenza notevole al sonno ed all'abbattimento. Le vie digerenti presentano i noti disturbi che accompagnano il processo febbrile: anoressia, viva sete, lingua impatinata, alito cattivo, costipazione, oppure stato diarroico. La febbre di solito cade con sudore, che alle volte si osserva assai abbondante (iperidrosi). Quale la genesi? È una selva di ipotesi che ci si presenta da cui non è facile uscirne;

b) l'*anemia*: è un sintomo che comincia a palesarsi poco dopo la comparsa della febbre. Presenta andamento lento e non è rilevante che sul finire della malattia. Vi è diminuzione di emazie e di emoglobina: il numero dei leucociti normale. All'anemia si associano la stanchezza, i sudori e non mancano, in più di un esempio, delle nevralgie;

c) le *manifestazioni della cute, delle mucose o del sistema nervoso*: dopo uno o più attacchi di febbre si hanno le manifestazioni cutanee e delle mucose, o dei nervi se è qui che i bacilli principalmente si localizzano. A questa differente localizzazione va parallela una differente sindrome epperò si è divisa la lebra clinicamente in tre forme aventi ognuna particolari caratteristiche cliniche ed anatomo-patologiche e che descriveremo separatamente. Esse sono: la lebra tuberculare, la lebra maculo-anestetica e la mista.

A) LEBRA NODULARE O TUBERCOLARE.

Dopo ripetuti accessi di febbre, od in maniera subdola comparisce sulla cute una eruzione esantematica o maculosa che colpisce segnatamente la faccia e gli arti. L'eritema e le macchie varie, per dimensione e numero, possono sparire, ma ripetendosi gli attacchi febbrili, quasi sempre rimangono sulla cute dei punti infiltrati o noduli che si sentono palpando, più che non si vedano. In essi ha preso sviluppo il *leproma* che è la lesione caratteristica della forma in esame. I lepromi si osservano alle guancie, alle pinne del naso, alle palpebre, al lobulo dell'orecchio, al mento, e man mano ingrossando sporgono sulla cute e determinano delle vere alterazioni della fisionomia (*lebra leonina*). I peli della barba, i baffi e le ciglia cadono rendendo anche più triste il cambiamento della stessa. L'occhio è pure e con notevole frequenza contemporaneamente colpito (Borthen e Breda) e così la regione sopraciliare. Sulle palpebre compariscono piccoli noduli, primitivamente o per diffusione dalla regione sopraciliare. Qualunque altra parte dell'occhio può essere colpita: la congiuntiva (d'onde lagoftalmo, ectropion ed anche xeroftalmia); l'episclera (con masse di infiltrazione diffusa che possono giungere fino alla cornea); la cornea (*Keratitis punctata leprosa*); l'iride (iridite anteriore e posteriore); i corpi ciliari ed il canale di Fontana (irido-ciclite, ed irido-coroidite).

La mucosa del naso è *assai di frequente invasa dal leproma* che invade le cartilagini nasali, le ulcera e provoca una vera distruzione del naso come nel lupus.

La lingua può presentare o diffuse infiltrazioni, oppure veri e propri noduli: possono essere successivamente colpite le fauci, il faringe ed il laringe quivi determinandosi ulcerazioni distruttive gravi e mortali (Simonelli).

La cute delle mani, delle braccia e delle gambe può presentare noduli più o meno voluminosi e più o meno largamente disseminati. Essi ne alterano la superficie e determinano aumento di volume degli arti (elefantiasi). Possono ulcerarsi come quelli della faccia. Le ghiandole linfatiche prossimiori ingrossano e talvolta possono ulcerarsi. I testicoli, come le ovaie, sono spesso colpiti dalla infezione (d'onde impotenza fecondativa, dismenorrea, amenorrea).

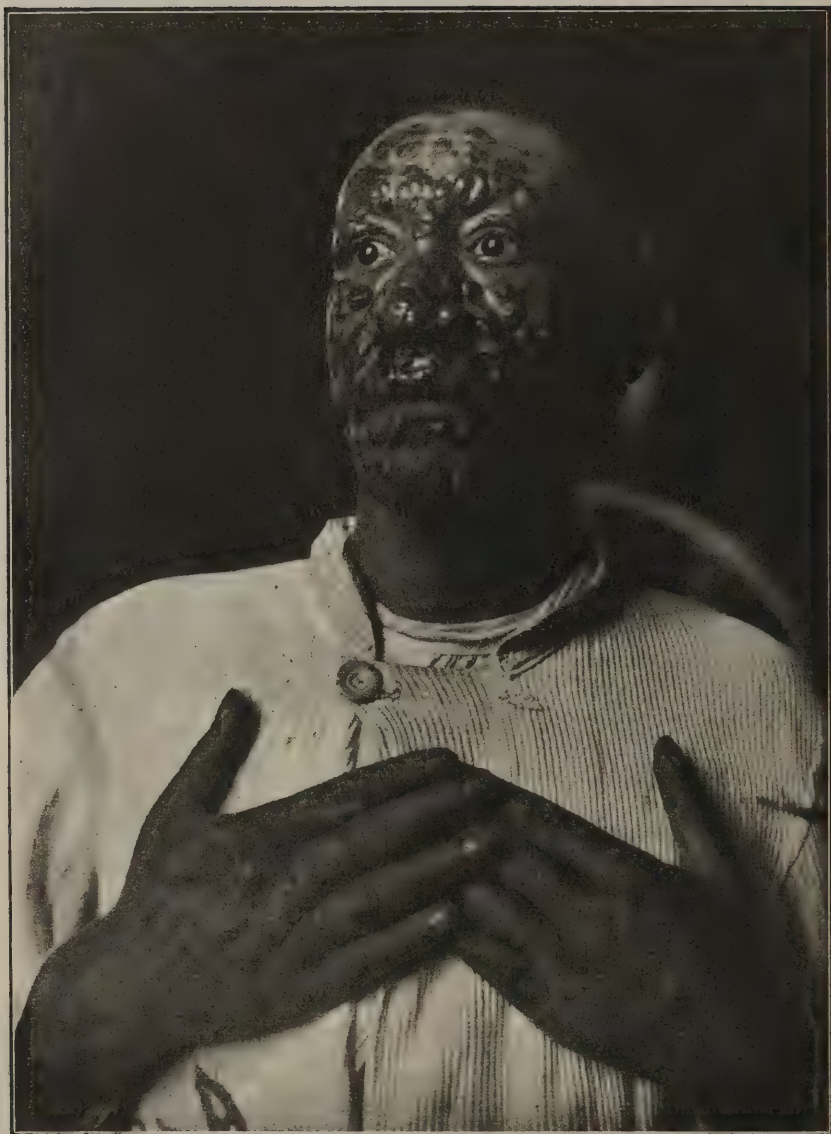


Fig. 19. — Lebra nodulare (Osserv. personale).

Il sangue presenta oligocitemia ed oligocromemia con poichilocitosi, policromatofilia e basofilia. Non vi è leucopenia che eccezionalmente, la eosinofilia è costante, rara la presenza di mielociti neutrofili. Venne trovato nel sangue in taluni casi il bacillo di Hansen, libero o nei leucociti.

Le urine possono presentare eccezionalmente ematuria.

I noduli in progresso di tempo rammolliscono e si ulcerano, assai di rado spariscono per riassorbimento. Il periodo *ulcerativo*, detto così per differenziarlo dal periodo *eritematico o maculoso* iniziale e dal successivo *noduloso o tubercolare* è l'esito terminale della manifestazione nodulare. Le ulcerazioni possono estendersi in superficie ed in profondità. Esse hanno un decorso essenzialmente cronico: il malato muore in istato di cachessia, o per una complicazione che di solito ha sede nel polmone (polmonite, tisi).

B) LEBRA MACULO-ANESTETICA.

In questa forma clinica, la sede del bacillo è nei nervi e si hanno perciò delle vere e proprie nevriti con inevitabili effetti morbosi sui tessuti che dipendono dalla loro influenza. Si distinguono nel decorso:

1°) un *periodo di eruzione cutanea* nel quale si osservano due varietà di lesioni: macchie e bolle. Esse sono precedute da turbamenti subbietivi della sensibilità della parte dove si rendono manifeste:

a) *macchie*: spesso a forma anulare (Manson). Possono essere eritematiche, ipercromiche od acromiche (vitiligine). Esse si distribuiscono sulla cute spesso con regolarità e simmetria secondo la distribuzione dei filamenti terminali dei nervi. Poco colorate al centro, sono ipercromiche alla periferia; presentano spesso la dissociazione siringomielinica della sensibilità. (Nella morfea alba sono ampie e localizzate al tronco, collo ed arti superiori; la pelle è inelastica e di consistenza fibrosa).

b) *bolle* (penfigo lebroso). Possono nascere sulla pelle sana o sopra una macchia e la loro comparsa può essere preceduta da malessere, da febbre e da nevralgie più o meno moleste. Le bolle hanno volume variabile da quello di un cece ad un uovo di piccione e più; il contenuto prima sieroso può poi diventare purulento. La pelle che circonda la bolla è rossa: aperta la bolla la superficie si dissecca, si fa rosso-cupa prima, eppoi scura. Alle volte si ha una vera ulcerazione che lascia guarendo una cicatrice biancastra circondata da alone scuro. La sede delle bolle è rarissima alla faccia (Danielsen, Campana e Mantegazza); di solito appaiono sul dorso delle mani, ai cubiti ed ai ginocchi, al collo e di rado anche al tronco. Nel liquido si trovano leucociti e globuli rossi; tra i primi vi sono pochi eosinofili. I bacilli vi si trovano rarissimamente (Mantegazza).

2°) un *periodo manifesto di nevrite*. I nervi colpiti si infiammano. Nella fase irritativa vi è iperestesia della cute: in quella distruttiva, anestesia (*lebra anestetica*). In un primo periodo l'infermo accusa

forti nevralgie. L'anestesia, di regola, si osserva nei quattro arti; quella degli arti inferiori è più estesa e spesso precede quella degli arti superiori. In genere inizia dalle parti periferiche e mano mano sale verso la radice degli arti; le parti profonde del derma e dei tessuti sottostanti sono meno anestetiche di quelle superficiali. Vi è perdita della sensibilità termica e dolorifica. L'anestesia o presenta una distribuzione irregolare (caso più frequente secondo Manson), oppure assume tipo simmetrico:

a) nell'arto superiore: (nervi cubitale e mediano), il mignolo, il bordo cubitale della mano e più sù, la regione postero-interna del braccio fino all'ascella sono anestetici, la sensibilità rimane integra nell'ascella.

b) nell'arto inferiore: (nervi tibiale e peroneo), l'alluce, il lato interno del piede sono colpiti e talvolta una striscia di anestesia si osserva anche del lato esterno del piede stesso. Contemporaneamente una zona di anestesia sale al ginocchio e quindi a metà della coscia fino alla regione trocanterica. La striscia primitiva di anestesia di solito si allarga e forma una doccia aperta sulla faccia anteriore dell'arto che va sempre più avvicinandosi sulla linea mediana fino a che tutto l'arto diviene anestetico.

c) nella faccia: (nervi faciale superiore ed inferiore), l'anestesia in questa parte del corpo è rara e non assume disposizione simmetrica.

d) nel tronco: rara e mai completamente ed egualmente diffusa.

Rispetto a lesione specifica delle altre sensibilità è certo che la dolorifica e la termica sono le prime ad essere colpite e dopo quella tattile. Inizia sempre dalla estremità inferiore dell'arto per salire progressivamente alla radice. Insieme alla sensibilità di pressione la tattile si mantiene ancora, sebbene assai ridotta, anche quando da tempo la dolorifica e la termica sono quasi del tutto abolite. Rispetto alla termica vi può essere ritardo di percezione sulla tattile, oppure si può avere un vero pervertimento ed essere avvertita come sensazione di calore quella data da un corpo freddo. Inoltre vi può essere sensazione di contatto o dolore sproporzionata alla causa che la promuove. Si hanno o possono avere errori nella localizzazione del punto toccato.

A seconda della sede e zona di distribuzione si può affermare che la anestesia cutanea può essere l'effetto di una nevrite (macchie anestetiche); o di una lesione radicolare (anestesia a nastro od a manicotto); o di una lesione spinale (anestesia segmentaria). All'anestesia si associano disturbi della sensibilità dolorifica e termica.

Disturbi trofici. — Questi hanno sede: 1°) nella cute: oltre la caduta della barba, dei baffi, dei peli, delle ciglia, dei peli del pube e delle ascelle si constata che essa diviene secca, rugosa, inelastica; anche la nutrizione delle unghie può alterarsi; 2°) nel piede, male perforante plantare: la lesione appare nella parte anteriore in prossimità del grosso o del piccolo dito, di rado posteriormente. Alle volte la lesione ha sede

alla faccia plantare delle dita. Si determina una ulcerazione ad imbuto la quale sempre più allargandosi e approfondandosi può determinare necrosi dei tessuti e delle falangi così che le dita sono ridotte a monconi e così i piedi: tale *lebra* dicesi *mutilante*; 3°) nelle *dita*, *spina lebroso*; in questa si avrebbe una progressiva atrofia delle falangi fino al totale riassorbimento delle ossa (Lorand); 4°) nei *muscoli*: quelli della eminenza tenare ed ipotenare sono spesso i primi ad essere colpiti producendo le prime linee del quadro clinico dell'atrofia tipo Aran-Duchenne, poi l'atrofia progredisce ed invade gli estensori delle dita e gli interossei così che, come scrive Le Dantec, la mano in un primo momento raffigura quella della scimmia, poi quella ad artiglio (*main en griffe*). Queste lesioni possono colpire i muscoli degli arti inferiori ed aversi delle atrofie (muscoli peronei ed estensori delle falangi) e quindi dei disturbi nella deambulazione che può divenire steppante. I riflessi sono spesso alterati. Se la lesione colpisce i muscoli della faccia e degli occhi saltuariamente allora intervengono modificazioni dei tratti fisionomici noti col nome di *maschera faciale anestetica* dei lebroso.

C) LEBRA MISTA: TUBERCOLO-ANESTETICA.

Questa presenta parte dei caratteri della lebra tubercolare e parte di quelli della maculo-anestetica, e forse è la più frequente ad osservarsi (Hansen). È dalla diversa intensità di compartecipazione della prima o della seconda che ne nascono quadri clinici assai svariati e che non possono venire illustrati in un libro come il presente. D'altra parte dalle nozioni contenute nella descrizione delle due forme, leonina ed antonina, si avranno gli elementi per valutare quale delle due sintomatologie nel caso in esame maggiormente contribuisca al quadro clinico.

Anatomia patologica. — A) LEBRA CUTANEA. — Le lesioni si riscontrano nella cute sotto tre aspetti differenti: 1°) o sotto forma di piccoli noduli, duri, fibrosi, circondati da una zona connettivale, e delle dimensioni variabili da un pallino di piombo ad una nocciola (il *tubercolo lebroso* o *leproma nodulare*); 2°) o sotto forma di una vera infiltrazione a placche (*leproma a nappo*); 3°) o con la presenza di *macchie* più o meno ampie e più o meno intensamente colorate, o di *bolle*.

Il *leproma* è costituito da tessuto connettivo nel quale si riscontrano i seguenti elementi: cellula leprosa o di Virchow, cellula gigante, plasmazellen, mastzellen, leucociti mononucleati e cellule connettivali rigonfie e spesso vacuolizzate.

La cosiddetta *cellula lebroso* venne per la prima volta additata da Virchow. Essa non sarebbe che una grossa cellula riempita di bacilli e corrisponderebbe a ciò che Böck, Danielsen, Hansen ed altri chiamarono globi o sfere e che sono corpi granulosi, di colorito bruno e contenenti bacilli morti (granulazioni). Unna ritenne, ma sembra a torto, che essa rappresentasse la sezione di un linfatico ripieno di bacilli. Può essere

rotonda od ovale con uno o più nuclei (1-3) e contiene nel suo protoplasma dei conglomerati di bacilli; il protoplasma stesso può apparire rigonfio e con vacuoli. I vasi sanguigni del leproma sono lesi a cominciare dall'avventizia. Di qui il processo si propaga alla media e quindi all'intima. Gli elementi cellulari del leproma si trovano a costituire la infiltrazione della parete vasale i cui elementi si disgregano lasciando penetrare i bacilli che giunti all'intima possono essere trasportati dalla corrente sanguigna in altri organi e determinare metastasi. I vasi si presentano spesso ristretti nel loro lume ed alle volte completamente oblitterati. Il leproma non va incontro a degenerazione caseosa, ma jalina o grassa. (Però Sokolowski, Blaschko, Keingmuller e Rikli hanno osservato intervento di necrosi). Spesso si ulcera.

Nella forma *eritematica o maculosa* si hanno lesioni che consistono nel *primo caso* in uno stato congestivo con essudato sieroso o sierofibrinoso entro il quale si trovano scarsissimi bacilli lebroso. Vi si incontra qualche « cellula lebroso », leucociti, cellule connettivali; nel *secondo* si hanno alterazioni dell'epidermide e dei follicoli con tendenza alle volte a processi di ipercheratinizzazione. Tanto nell'epidermide che nei follicoli si trovano dei bacilli lebroso.

B) LEBRA NERVOSA. — Nella *forma nervosa* si ha una vera infiltrazione lepromatosa dei nervi. Si osservano fatti di nevrite e perinevrite a decorso cronico i quali mettono capo a degenerazione, spezzamento e distruzione delle fibre nervose. Anche i vasi dei nervi presentano le alterazioni che abbiamo descritte nei vasi dei lepromi. Le lesioni non sono circoscritte solo ai nervi, ma sono presenti anche nei ganglii spinali, nelle cellule delle corna anteriori del midollo spinale (Colella, Stanziale), e nel cervello. I muscoli innervati da nervi colpiti cadono in atrofia: le ossa si presentano con carie secca o sostituite da un tessuto fibroso, ecc.

Localizzazioni viscerali. — Si riscontrano: *a)* nel *polmone*: sono focolai circoscritti di flogosi che ricordano la tubercolosi o la sifilide terziaria (Campana, Storch, Hansen, ed altri, negano la esistenza di una lebra polmonare); *b)* nella *milza* e nel *fegato*: vi si notano delle infiltrazioni lepromatose cui si associano degenerazione grassa od amiloide, e sclerosi (Campana); *c)* nei *reni*: vi si osservano delle flogosi acute o croniche (sclerotiche) più di origine tossica che bacillare; *d)* nei *testicoli* e nelle *ovaie*: sono particolarmente le vescichette ed i canalicoli seminali che si presentano lesi (nello sperma si trovarono bacilli), e così nel sangue mestruale di donna lebroso (Serra); *e)* nei *ganglii linfatici*: quasi sempre colpiti.

Diagnosi clinica. — La *lebra cutanea* può essere confusa colla sifilide cutanea, coll'eritema polimorfo e col lupus.

Dalla *sifilide* si differenzia perchè le eruzioni lebroso si localizzano

sulle superfici estensorie, per le loro larghe dimensioni e per il colorito oscuro delle forme pigmentate; dall'*eritema polimorfo* per il durare di settimane e mesi della eruzione e per il restare immutato del suo colore alla pressione; inoltre va osservato che i piccoli noduli lebrosi appaiono come gruppi di pallottoline di cera sotto la cute del dorso della mano, del mento, delle guancie e delle labbra e sono anestetici; nel *lupus* sono di colorito porpora o pavonazzo e si ulcerano facilmente; nella *sifilide* la lesione è a forma falcata.

La *lebra bollosa* appare presto sopra le articolazioni delle mani e dei piedi e lascia una cicatrice pigmentata.

Nella *lebra maculosa* vi può essere una diffusa e generale pigmentazione della cute come nel *morbo di Addison*, ma in questo la colorazione è più intensa nella piegatura degli arti e piccole macchie possono apparire sulla mucosa boccale.

Nella *lebra squamosa* si osserva raggrinzamento della cute che diviene scura, grigia ed atrofica. Nella *xerosis* invece la cute si ipertrofizza e la desquamazione è assai più notevole che nella lebra.

Nella *lebra ulcerosa* si hanno come caratteri distintivi: la profondità della lesione che è cilindrica, con margini spiccati, e l'odore fetido che emana.

Lebra nervosa. La diagnosi differenziale va istituita colle seguenti forme morbose:

Asfissia locale delle estremità. Quest'affezione nervosa può essere confusa colla lebra che si circo-scrive alle estremità. Ma un fondamentale carattere differenziale è che nella malattia di Raynaud la cianosi è intermittente, mentre nella lebra è permanente; e la cute non si presenta infiltrata a chiazze come nella lebra nella quale la sensibilità può presentarsi alterata.

Mal perforante plantare. Nel corso della lebra può manifestarsi una lesione alla pianta dei piedi che può condurre ad una ulcerazione profonda e progressiva. Questo è possibile anche nella tabe. Ora i caratteri differenziali non si traggono facilmente dalla lesione del piede. È soprattutto dalla constatazione di una pregressa sifilide e dal corteo sintomatico della tabe, precedente e contemporanea alla lesione plantare, che si ricavano gli elementi del diagnostico differenziale.

Siringomielia. Il diagnostico di questa forma morbosa colla lebra nervosa non è sempre facile. Devesi ricordare: 1°) che nella siringomielia l'anestesia è a tipo segmentario sin dall'inizio, a nastro nella lebra; 2°) che nella prima l'amiotrofia è contemporanea alla lesione di sensibilità, mentre nella seconda è tardiva; 3°) che nella prima la term-anestesia è assai più marcata che nella seconda; 4°) che nella seconda i tronchi nervosi sono inspessiti ed irregolari.

Tubercolosi e lebra. Diagnosi differenziale: *microscopica*. Vi sono due metodi: 1°) *metodo di Baumgarten*: si colora il preparato fatto con

materiale morboso, con soluzione acquosa di fucsina carbolica per 12-15 minuti; si scolara con soluzione alcoolica di acido nitrico al 10% e quindi si tratta con bleu di metilene. I bacilli della lebra si colorano, quelli di Koch non si colorano. 2°) *Metodo di Yamamoto*. I preparati vengono messi per 10 minuti in una soluzione di nitrato d'argento al 50 % e per egual tempo in una miscela di acido pirogallico gr. 2, acido tannico gr. 1, acqua distillata gr. 100. Si lavano quindi ripetutamente, si asciugano, si montano in Balsamo e si guardano con obbiettivo ad immersione. I bacilli lebroso rimangono chiari e trasparenti, quelli tubercolari assumono un colore scuro.

Diagnosi batteriologica. — *Ricerca del bacillo*. Il bacillo si riscontra costantemente nei noduli, come nella cute delle macchie. Per svelarne la presenza vi sono vari metodi: *a*) asportare un pezzetto di cute, spremere fino a che non dia più sangue, macerare il frammento in soluzione fisiologica, centrifugare e colorare il sedimento col metodo di Ziehl-Neelsen (Alvares); *b*) applicare sulla lesione cutanea un vescicatorio e ricercare nel sedimento ottenuto colla centrifugazione il bacillo (Kalindero); *c*) far prendere alte dosi di IK al soggetto in esame così da provocare una corizza acuta; nel muco nasale si possono trovare bacilli (Leredde, Pautrias, Thibault, ecc.); *d*) estrarre con puntura il succo di un ganglio tumefatto e praticare la colorazione degli strisci con quello ottenuti (Sorel); *e*) fare iniezione di arseno-benzol ed esaminare le urine.

Di questi metodi sono consigliabili il primo ed il terzo perchè offrono maggiore sicurezza di risultati.

Prognosi. — Non si conoscono ancora casi sicuri di guarigione. Può aversi una guarigione apparente spontanea, ma più ancora con l'uso di medicamenti (*antileprol*, *Nastin*). Però dopo un tempo più o meno lungo le manifestazioni lebrose ricompariscono.

La malattia colpisce principalmente adulti e vecchi. Dura un tempo variabile da 4 ai 14 anni nella forma mista: più a lungo nella forma maculo-anestetica.

La morte avviene o per una complicazione o per malattia intercorrente. Fra le più frequenti: la nefrite, la tisi, la diarrea cronica e la dissenteria che si associano spesso a degenerazione amiloide dei visceri interni.

Profilassi. — Siccome è l'uomo il depositario del bacillo lebroso così l'opera di difesa sociale deve mirare essenzialmente ad isolarlo. Ma anzitutto:

Come si elimina il bacillo dall'organismo? In conformità delle nozioni precedentemente illustrate ecco quali sono (o possono essere) le vie di uscita del bacillo dall'organismo di un lebroso: *a*) *secreto nasale*: Jeanselme, Campana, Laureans, Sticker ed altri hanno dimostrato che i

bacilli possono essere presenti e lo sono molto spesso nel secreto nasale di un malato di lebbra; in taluni di coloro che abitano con lui ed apparentemente sani si possono trovare nelle coane anteriori (portatori cronici ?); b) *nell'espettorato*: nei malati di lebbra polmonare o di lebbra bucco-faringea; c) *nelle feci*: in coloro che soffrono di lebbra polmonare e boccale, però in rarissimi esempi, il bacillo può passare attraverso al tubo digerente, incolume; d) *colle sostanze necrotiche delle piaghe lebrose*: è questa una via pure assai pericolosa di eliminazione (biancheria, abiti, ecc.); e) *colle urine*: quando vi sia lebbra al rene (o si faccia una iniezione di arseno-benzol); f) *collo sperma umano o col sangue mestruale*: quando v'è lebbra negli organi genitali.

Ed ora la domanda: *la lebbra è malattia contagiosa?* La questione è grave ed ancora controversa. V'è chi ritiene lo sia e chi no. Ecco le ragioni e prove che adducono i contagionisti e gli anticontagionisti.

A) *Non è contagiosa*. — Danielsen, Boeck, Virchow, Zambaco pascià ed altri ritengono che la lebbra non sia contagiosa e questo sulla base dei seguenti dati: a) gli insuccessi delle inoculazioni sperimentali nell'uomo (Danielsen e allievi, Profeta ed allievi, ecc.); b) l'immunità di moltissimi che hanno coabitato lungamente con lebroso (famiglie); c) l'immunità della moglie convivente col marito lebroso e viceversa; d) un musulmano lebroso può convivere con più mogli ed avere parecchi e parecchi figli senza infettarli (statistica copiosa di Zambaco pascià). Zambaco illustrò casi di musulmani gelosi (turchi) colpiti da lebbra che hanno tentato di inoculare la malattia alla moglie, ma senza risultato; e) Magalhaes mai ha osservato negli Ospedali del Brasile un solo caso di lebbra per contagio; f) la costante immunità dei medici dei lebrosari; g) la immunità dei Norvegesi che sono emigrati in paesi di America, dove domina la lebbra; h) nel Giappone i lebroso non sono affatto segregati: vanno ai mercati, ai teatri, nei luoghi pubblici, nelle scuole, nei templi insieme ai sani; usano le stesse stoviglie, vivono sotto lo stesso tetto, dormono nello stesso letto.

B) *E' contagiosa*. — È la dottrina che comincia a riprendere vigore. Eccone le ragioni: a) i lebrosari hanno di molto ridotto la diffusione della malattia (oggi vi è un vivo movimento diretto a ricostituire i lebrosari sotto forme di colonie o villaggi agricoli); b) l'isolamento dei lebroso nelle famiglie è pure protettivo; c) i missionari, le suore di carità, i viaggiatori, andati in territori lebroso sono tornati colpiti dalla malattia; taluni di essi poi avrebbero propagato la malattia in membri della propria famiglia: si citano casi di istitutrici che sono divenute lebrose in famiglie che avevano malati di lebbra; d) si sono osservate delle *epidemie insulari* (?) e famigliari; e) si è osservata la lebbra principalmente fra la gente di mare (porti di città marittime).

Non è in un libro come questo che si possono valutare e criticare le varie prove e ragioni addotte pro e contro. Noi riteniamo che una di-

mostrazione rigorosamente scientifica che la malattia sia contagiosa non si è ancora data e crediamo che si debba considerare che i *virus* di tutte le malattie tropicali si attenuano nelle regioni temperate e fredde e che è logico che ciò debba essere per la lebra.

Quid agendum? Gli antichi lebrosari giovarono certamente ad arrestare la diffusione della malattia ed a circoscriverla e diminuirla. In questi ultimi tempi in vari Stati europei si sono nominate delle Commissioni con l'incarico di studiare la diffusione della malattia entro i loro confini e si riconobbe che essa è maggiore di quella che sulle prime non si credesse. Così nella sola Parigi si trovarono più di 60 lebbrosi; nell'Italia nel 1912 se ne contarono 212 casi. Ma un fatto che riuscì veramente notevole fu questo: che qualcuno dei casi era d'importazione da paesi tropicali e paratropicali dove la lebra regna a forma endemica!

La necessità di isolare o di curare a domicilio gl'infermi con tutte le cautele possibili apparve evidente e si ritenne dovesse essere integrata anche da provvidenze relative all'arrivo nei porti europei di malati provenienti da regioni dove la malattia domina endemica. Siccome l'isolamento in lazzaretto non è possibile praticamente perchè si urterebbe contro troppo grandi difficoltà, così si è pensato di raccogliere i malati in villaggi e fare delle colonie agricole rette con norme speciali. La questione è all'ordine del giorno.

Per rendere meno pericoloso il lebroso si consiglia di non farlo uscire liberamente, nè di far lasciare cadere per terra o nell'ambiente il muco nasale in coloro che soffrono di corizza cronica.

In taluni Stati si è proposto: a) di non fare esercitare ai lebbrosi delle professioni colle quali o per le quali siano frequenti i contatti cogli individui; b) di impedire il matrimonio ad individui riconosciuti colpiti dalla malattia; c) di trasformare i lebrosari in colonie agricole; d) di rendere obbligatoria la disinfezione delle case e dei locali abitati precedentemente dai malati.

Terapia. — I tentativi di una sieroterapia della lebra non hanno avuto esito felice (Carrasquilla, Abrahams, Heviman, Davies). Il trattamento è quindi empirico ed in gran parte anche questo inefficace: la malattia segue fatalmente il suo lento cammino.

Uno dei medicamenti che ha in questi ultimi tempi raccolto l'attenzione è il *nastin* che è una sostanza derivata da uno streptotricea (*Str. leproides Deycke*) combinata a cloruro di benzoile. Si distinguono: il *nastin A* ed il *nastin B*. Viene conservato in ampolle con olio di olivo sterilizzato. Si inietta per via sottocutanea una volta alla settimana e si ha, non sempre, una irritazione nella sede della iniezione a seconda della dose usata (0.0001 gr. — 0.0005 gr.). Hanno usato il *nastin*: Schumacher che vide intervenire modificazioni repressive nei noduli, e sparire i bacilli lebbrosi dal naso; Wise e Minnett che in 206 lebbrosi non ebbero

che iniziale miglioramento, la malattia continuò poi il suo corso; Rudolph che ebbe effetti benefici solo in alcuni casi e vide la faccia perdere la sua espressione leonina ed i bacilli leprosi sparire dal naso. Egli consiglia l'uso contemporaneo dell'olio di *chaulmoogra*.

L'olio di *chaulmoogra* (che si ottiene dai semi di *Gynocardia* cui si aggiunge quello dei semi di *Hydrocarpus* W.) viene usato per frizioni ed internamente: da 5 fino a 30 e più gocce anche per bocca (capsule antilebrose di Engel). Insieme al medicamento vanno usati bagni caldi ed iniezioni di stricnina. Il trattamento deve essere durato per almeno due anni ed è efficace in qualche caso.

L'unguento di *Unna* ha goduto per un certo tempo il favore dei pratici. È costituito da ittiolo 5 %, acido salicilico 2 % e pirogallol 5 %.

Bertarelli ha proposto le iniezioni sottocutanee di *acido fenico*; Crocker le iniezioni ipodermiche di *sublimato* (0.01 gr. a giorni alterni); Pasini ha proposto la *luce di Finsen*; De Beurmann il *radium*; altri i raggi X; Castellani e Woolley stanno sperimentando un vaccino preparato colla triturazione di noduli ricchi di bacilli, in soluzione salina od in brodo.

Il trattamento chirurgico è usato nelle ulcere, nei paterecci. Si consigliano i bottoni di fuoco, ecc.

Il trattamento medico deve essere integrato da una cura tonico ricostituente (*As*, *Fe*), da una buona alimentazione e per i ricchi da un clima salubre.

BIBLIOGRAFIA RECENTE.

- Jerusalem.** *Considérations sur la possibilité de la transmissibilité de la Lèpre par la Variolisation.* Rev. Med. et d'Hyg. Trop. 1912, vol. 9, n. 1, p. 38. — **M. E. Marchoux.** *The problem of Leprosy.* Brit. Med. J. 1912, Nov. 2, p. 1191. — **C. R. Pattison.** *The contagiousness of Leprosy.* Brit. Med. J. 1912, Nov. 16, p. 1386. — **E. Delbanco.** *Zur Verbreitung der Diphtherie und Lepra durch die Faeces.* Deut. Med. Wochenschr. 1912, vol. 39, n. 46, p. 2175. — **Liston e Williams.** *A Streptothrix isolated from the Spleen of a Leper.* Sci. Mem. by officers of Med. and San. Depts. of Govt of India, Calcutta, 1912, n. 51, p. 5. — **J. Reenstjerna.** *Ueber die Kultivierbarkeit des Lepraerregers und die Uebertragung der Lepra auf Affen.* Deut. Med. Wochenschr. 1912, vol. 38, p. 1784. — **H. Bayon.** *A comparative experimental study of the Leprosy cultures of Clegg, Duval, Kedrowski, Rost and Williams.* Brit. Med. Journ. 1912, Nov. 2, p. 1191. — **Ch. Duval.** *The organisms isolated from the lesion of human Leprosy.* Brit. Med. J. 1912, Nov. 2, p. 1189. — **D. H. Currie e H. T. Hollmann.** *Further observations on rat Leprosy.* Iepra. 1912, vol. 13, n. 1, p. 17. — **R. O. Stein.** *Zur biologischen Differentialdiagnose von Lepra und Tuberkulose.* Wien. Klin. Wochenschr. 1912, vol. 25, n. 42, p. 1559. — **Noc.** *Remarques et observations sur le rôle des moustiques dans la propagation de la Lèpre.* Bull. Soc. Path. Exot. 1912, vol. 5, n. 10, p. 787. — **A. Leboeuf.** *Dissémination du Bacille de Hansen par la mouche domestique.* Bull. Soc. Path. Exot. 1912, vol. 5, n. 10, p. 860. — **Skelton e Parham.** *Leprosy and the Bed-Bug.* J. R. Army Med. Corps. 1913, vol. 20, n. 3, p. 291. — **F. Sorel.** *Recherche du Bacille de Hansen dans les ganglions de personnes saines vivant dans l'entourage des Léproux.* Bull. Soc. Path. Exot. 1912, vol. 5, n. 9, p. 698. — **A. Sugai e J. Mononobe.** *Ueber die Vererblichkeit der Lepra und einiger anderen Infektionskrankheiten.*

Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig. 1912, vol. 67, n. 5, p. 336. — **A. Paldrock.** *Eine einfache Methode, Leprabacillen in der zu untersuchenden Haut nachzuweisen.* Dermatologisches Centralbl. 1913, vol. 16, n. 4, p. 101. — **A. Paldrock.** *Sollen Leprakranke mit Salvarsan behandelt werden?* St. Petersburger, Med. Zeitschr. 1913 vol. 37, n. 9, p. 135. — **Couvy.** *Bacille de Hansen dans les ganglions, ecc.,* Progrès Médical, 1914, May 23, vol. 7, n. 5. — **Honeij e Parker.** *Leprosy: flies in relation to the transmission to the disease,* Jl. of med. Research., 1914, vol. 30, n. 2. — **Kedrowski.** *Zür Histologie der Lepra.* Arch. f. Dermat. ecc., 1914, vol. 120, n. 1. — **A. Philibert.** *Lèpre humaine et lèpre murine.* Progrès Méd. 1914, May 2, vol. 42, n. 18. — **Balfour.** *The relation of fish to leprosy.* Lancet, 1914, Sept. 12, pag. 718. — **Fraser e Fletcher.** *The bacillus leprae, etc.* Far East Assoc. Trop. Med., III Cong. Bien. Saigon (1913), pp. 167-180. — **Johnston.** *A contribution to the Bacteriology of Leprosy* (Philipp. Journ. of Sci. Sect. B. Trop. Med. 1914, June, Vol. 9, n. 3). **A. Mercier.** *Leper houses and Mediaeval Hospitals.* Lectures etc. Lancet 1915, January 2 a. 9). — **Rivas e Smith.** *The bacteremic nature and laboratory diagnosis of Lepra* (Am. Journ. Trop. Diseases and prev. Med., 1914, Vol. 2, n. 5, Nov.). **D. Maiocchi.** (Arch. Ital. di Clinica Medica, 1914, Dicembre. — In Italia abbiamo pregevolissime pubblicazioni di **Campana, Maiocchi, Pellizzari, De Luca, Calderone, Mantegazza, Bordini-Uffreduzzi, Colombini, Serra, Stanziale, Verrotti, Radaeli, Truffi** ed altri.

Dissenteria e stati dissenterici.

Generalità. — La dissenteria è una malattia infettiva acuta caratterizzata dalla evacuazione ripetuta di materie muco-sanguigne, consociata a premiti dolorosi ed a tenesmo. Accompagnata oppur no da febbre a seconda che l'agente infettivo che la determina è di natura batterica od amebica, essa presenta un andamento acuto ed un decorso epidemico e può passare allo stato cronico.

Questo quadro clinico va distinto da un altro che si può osservare nel corso di malattie infettive o non, dell'intestino o di altri organi, e per il quale è stato proposto il nome di *stato* o *sindrome dissenterica*. Questa avrebbe due sintomi comuni colla dissenteria vera e propria: le coliche con premiti e tenesmo, e le stesse qualità fisiche delle materie fecali espulse. Non presenterebbe mai decorso epidemico come la dissenteria vera e propria, la quale per essere prodotta da germi differenti, batteri e protozoi, obbliga ad ammettere una duplice etiologia.

Nel quadro che veniamo tracciando viene data in modo sintetico la etiologia della dissenteria e della sindrome dissenterica:

Dissenteria . .	{	bacillare . .	tipo Shiga-Kruse. . . non acidogeno (tossico)	
			tipo Strong	
			tipo Flexner	
			tipo Hiss (Y bacillus)	
	{	amebica . .	{	acidogeni (atossici)
				Am. Coli
				Am. Hystolitica . . (Schaudinn)
{	amebica . .	{	Am. Tetragena. . . (Viereck)	

Sindrome dissenterica (pseudo
dissenteria)

spirillare (africana).
spirillare (Ekiri) (?).
da *Balanthidium coli*.
da Bilharzia (*Schistosoma*).
da *Trichomonas*.
da *Calodon dentatus*.
da *Leishmania Donovan*.
da *Lambli*a intest.
da *Bac. piociano*.

Sia dal punto di vista scientifico che da quello pratico è bene accogliere la divisione della dissenteria in bacillare ed amebica, di evenienza non rara, nei mesi caldi, da noi la prima; frequente nei paesi tropicali la seconda. Nella trattazione dell'argomento noi descriveremo anzitutto la prima, o dissenteria bacillare, poi la seconda, o dissenteria amebica. Però il quadro dei sintomi essendo quasi identico nelle due forme noi passeremo a descriverlo ampiamente nella dissenteria bacillare accennando alle lievi differenze che presenta quello della dissenteria amebica, quando ne faremo la descrizione.

Dissenteria bacillare.

Storia e distribuzione geografica. — È malattia presente in tutte le parti del mondo. Compare di solito nella stagione calda dell'anno, si diffonde rapidamente provocando estese epidemie e può divenire pandemica. Si incontra più facilmente nei paesi temperati che in quelli caldi o tropicali nei quali è più frequente come forma sporadica che epidemica. In questi, appunto per le speciali condizioni di clima, può osservarsi in ogni stagione dell'anno; nei paesi temperati e freddi la malattia si manifesta in estate cessa ai primi abbassamenti autunnali della temperatura. I focolai della malattia non sono fissi e cambiano si può dire di anno in anno. Le epidemie rimaste celebri in Europa sono quelle di Napoli nel 1764; di Fiandra e Slesia nel 1846-48; di Svezia 1856-60. In quest'ultima caddero malati 71,060 individui e 20,000 morirono. Nella Francia nel 1857 una epidemia colpì parte della popolazione di 29 dipartimenti. Va ancora menzionata la epidemia che dal 1848 inferì in quasi tutte le regioni dell'Europa centrale.

In Italia la malattia prevale nelle regioni meridionali e nelle isole per le speciali condizioni del clima e per il minor riguardo alla igiene alimentare. Sono state descritte in varie epoche delle epidemie anche nel Nord, ma mai con allarmante diffusione, sebbene la malattia sia contagiosa.

Etiologia. — La malattia è data da batteri che hanno particolari caratteristiche. Chantemesse e Widal nel 1888 furono i primi a descrivere

un bacillo da essi isolato in occasione di una epidemia di dissenteria. In seguito Celli, Kruse e Pasquale, Shiga isolarono e coltivarono dalle feci dissenteriche dei bacilli che si differenziavano tra loro sia per il modo speciale di comportarsi in ambienti nutritivi con peptone o con glucosio, che per alcune proprietà secondarie. Le ricerche di Shiga nel 1898 fecero epoca. La sua scoperta di un particolare bacillo dissenterico ricevette conferma dalle ulteriori ricerche di Kruse, Flexner, Strong, Drigalski, Pfuhl e di altri, dalle quali venne assodato che realmente nelle deiezioni muco-sanguigne dissenteriche è costante la presenza di un bacillo che, però, mostra nei vari casi modificazioni culturali così da ritenere che esso rappresenti un ceppo fondamentale con varietà o tipi. Di qui la etiologia multipla della dissenteria bacillare. Questi bacilli hanno in comune i seguenti caratteri: *a*) immobilità; *b*) non resistono al Gram; *c*) vivono nei comuni mezzi nutritivi e nei liquidi danno luogo a formazione di filamenti; *d*) sono aerobi e anaerobi; *e*) nell'agar-agar dopo 48 ore danno luogo allo sviluppo di una cultura che è azzurrognola alla periferia e gialla al centro; *f*) nella gelatina per infissione la cultura si sviluppa in forma di chiodo; *g*) nel latte provocano la formazione di acido, ma non lo coagulano.

Le varie razze o tipi bacillari si differenziano a mezzo del peptone e degli zuccheri. Se ne sono distinti tre tipi:

1°) Tipo *Shiga-Kruse*;

2°) Tipo *Flexner*;

3°) Tipo *Strong*.

In questi ultimi tempi le ricerche hanno condotto ad ammettere la esistenza di un « tipo Y » che fu trovato in Germania come agente causale di dissenteria in soldati. Questo « Y » o *Hiss-Russel bacillus* o *bacillo di Hiss* è stato studiato da Ebeling che ne ha date le caratteristiche morfologiche e culturali. Da Bauer, Stellenbeck, Fromm e Siegel fu trovato anche nella dissenteria dei lattanti. Messerschmidt lo trovò nelle feci dei conigli sani.

I bacilli dissenterici (Shiga-Kruse) darebbero origine nelle culture ad esotossine e ad endotossine (culture filtrate e sterilizzate). I prodotti tossici avrebbero, negli animali, azione elettiva sul cieco, o sul tenue (endotossine) e sul sistema nervoso (neurotossina). Colle inoculazioni si provocherebbero negli animali antitossine ed agglutinine.

Per la differenziazione dei vari bacilli dissenterici si è proposto: 1°) *il verde di malachite nei mezzi nutritivi*: Auenstoots ha veduto che non vi vivono i bacilli dissenterici veri; 2°) *l'uso di mezzi con carboidrati puri — maltosio, mannite e saccarosio — per ottenere reazioni coloranti differenziali*. Ecco uno specchietto utile per la diagnosi:

Carboidrati	Shiga Kruse	Flexner	Strong	Y (Hiss)
Mannite	Bleu	Rosso	Rosso	Rosso
Maltosio	Bleu	Rosso	Bleu	Bleu
Saccarosio	Bleu	Bleu	Rosso	Bleu

Resistenza dei bacilli dissenterici. — Alla temperatura di 60° tutti e quattro sono uccisi (10-15 minuti). Il bacillo Shiga-Kruse nelle culture resiste per circa un mese: quello di Flexner da 2-3 mesi. Le soluzioni di tannino, tannigene, tannalbina in proporzione di 1 : 5 mila - 1 : 10 mila ne ostacolano lo sviluppo nei terreni nutritivi.

[Da alcuni studiosi si è ammessa la esistenza di bacilli *pseudo-dissenterici*. Sarebbero: 1°) il *bacillus A* di Duval e Schorer; 2°) il *bacillus B* di Duval e Schorer; 3°) il *bacillus C* di Duval. Questi non producono gas e si trovano nella diarrea dei bambini. Oltre questi devono mentovare: il *bacillus pseudodissentericus* di Kruse (epidemie di dissenteria nei manicomi), il *bacillus coli dissentericus* di Celli (che è mobile, coagula il latte, e non produce gas in ambienti glucosati); il *bacillus alcaligenus* (modifica il destrosio, rende alcalino il latte, ecc.).

Trasmissione della dissenteria. — La trasmissione può avvenire: a) *per l'acqua*: questa è veicolo tanto per i bacilli dissenterici che per le amebe, ma specie per quest'ultime; b) *colle verdure*: che possono essere inquinate dall'acqua infetta o dalle mani dei portatori cronici (Mayer); c) *colle mosche*: è stato dimostrato da numerosi esperimenti che le mosche depongono bacilli dissenterici sugli alimenti: non solo, ma si è constatato che anche le larve delle mosche possono mantenere i bacilli nel loro intestino fino al periodo di insetto alato (Cao, Galli Valerio ed altri; d) *per contagio diretto*: da malato a sano per mezzo delle feci e delle lenzuola (od oggetti) imbrattate delle medesime.

Epidemiologia. — Le epidemie di dissenteria su larga scala hanno, di solito, come mezzo di diffusione l'acqua in condutture non protette dagli inquinamenti del suolo. Questo nelle Nazioni europee. Nei tropici sono inquinate le acque dei pozzi. In una caserma, in un paese, spesso lo scoppio epidemico avviene coll'arrivo di un dissenterico convalescente o di un portatore cronico. La malattia colpisce più facilmente i giovani ed i vecchi e fa strage in tempi di carestia o di guerra, o quando penetra in manicomi. Non rispetta alcuna razza e nella calda stagione specialmente si diffonde se cadono acquazzoni. Anche gli alimenti, specie se di cattiva qualità, o predispongono o provocano la malattia. Esistono portatori sani di bacilli dissenterici? Non sembra ancora largamente documentato. Ma che vi siano « portatori convalescenti » non v'è dubbio alcuno. In Italia abbiamo avuto esempi di dissenteria bacillare (paese vicino a Torino) portata da individui provenienti da Derna e Tobruk dove avevano sofferto di tale malattia (Sangiorgi e Desderi).

Sintomatologia. — Per il modo col quale si succedono i sintomi, può essere divisa in tre periodi: a) della diarrea premonitrice; b) dello stato dissenterico propriamente detto; c) della diarrea di ritorno.

Primo periodo o della diarrea premonitrice. — Si osserva raramente ed è caratterizzato dall'insorgenza di malessere, inappetenza e stanchezza e dall'accresciuto bisogno di evacuare l'alvo. Specie nella

notte il soggetto è svegliato da dolori ventrali diffusi, ai quali segue il bisogno di defecare. Le materie fecali sono prima abbondanti e liquide, poi assai fetenti ed in quantità sempre minore. Questo stato può finire presto e mettere capo alla guarigione. Se si osserva in tempi di epidemia si può anche credere ad una forma abortiva della malattia. Ma di solito esso dopo 24 od al massimo 48 ore si complica e si passa al

Secondo periodo o dissenterico vero e proprio — Questo, nella grande maggioranza dei casi, ha inizio brusco. Associati a nausea, malessere e talvolta a vomito, insorgono violenti dolori all'addome che vengono tosto o tardi seguiti dalla espulsione di materie poltacee prima e poi quasi unicamente costituite da muco o da sangue, accompagnata a tenesmo assai penoso.

a) *Dolori colici*. — I dolori si dicono colici perchè è soprattutto nel tratto del colon che esiste la lesione anatomo-patologica che li genera. Le coliche sono state divise da Le Dantec in:

1°) *colica semplice*: che corrisponde a contrazioni isolate di tratti dell'intestino;

2°) *colica difensiva*: assai più dolorosa della precedente. L'attacco dura più a lungo e può ripetersi a così breve periodo di tempo che mentre l'uno finisce, l'altro comincia (coliche ad embrice?). Durante questo succedersi di « onde dolorose » l'infermo arresta il respiro e mette in contrazione i suoi muscoli addominali quasi per attutirlo, o preme colle sue mani il ventre fortemente;

3°) *colica espulsiva* (premiti): in questa il dolore è continuo, ma presenta delle acute e frequenti esacerbazioni periodiche costituenti i così detti *tormini ventrali*. La contrazione dolorosa percorre tutto il colon fino al retto ed è tanto più penosa quanto meno è seguita da evacuazione di materie fecali o da muco e da sangue. Durante questa contrazione, che si dice *espulsiva*, la parete addominale si contrae ed il respiro sembra arrestarsi.

b) *Tenesmo rettale*. — Questo si manifesta con dolore al retto ed all'orificio anale: lo sfintere presenta alle volte un vero stato spastico doloroso, con temporanea tensione dolorosa di tutto il perineo. Nei casi estremi può aversi paresi del retto con estroflexione della parete, la quale può presentare delle ulcerazioni (ciò s'incontra specie nei bambini). Alle volte lo stato irritativo si diffonde alla vescica e può aversi anche tenesmo vescicale. Per spiegarci il meccanismo delle coliche ricordiamo che la parete intestinale è innervata da due plessi: 1°) sensitivo (Meissner); 2°) motore (Auerbach). La irritazione prodotta dall'agente infettivo sulla mucosa per il filetto sensitivo sale ed arriva al ganglio omonimo e di qui si trasmette all'elemento nervoso motore dell'intestino. Quando però lo stato dolorifico è intenso allora la eccitazione non si arresta al ganglio, ma arriva alla cellula motrice delle

corni anteriori del midollo spinale, e di qui si diffonde ad una sfera più ampia, conseguenza della quale è una contrazione più o meno valida della parete addominale. È una contrazione di difesa. Nelle irritazioni gravissime la eccitazione si diffonde così da interessare anche i muscoli del respiro.

c) *Evacuazioni e feci dissenteriche.* — Il numero delle evacuazioni è vario a seconda che la dissenteria è lieve, grave o gravissima: da 8 a 12 nella prima; da 20 a 40 nella seconda; da 60 a 100 e più nella gravissima, nel periodo delle 24 ore. La quantità delle materie eliminate è varia a seconda dello stato di precedente ripienezza dell'intestino.

La qualità delle feci è caratteristica della infezione. Esse o sono esclusivamente costituite da muco e sangue, o da muco striato di sangue. Non contengono materie fecali vere che nel primissimo periodo. Esse possono presentarsi: o come raschiatura di mucosa, o come bianco d'ovo, o come grumi di muco striato di sangue (escreati rettali che ricordano certi escreati di petto), o come lavatura di carne con straccetti mucosi in essa sospesi. Alle volte la materia espulsa è costituita quasi esclusivamente da sangue; oppure si presenta come una sierosità purulenta associata a muco.

Distendendo sopra un vetrino copri-oggetti uno straccio mucoso si vedono in esso due parti: l'una centrale, grigia, nella quale si trovano gli agenti provocatori della malattia; l'altra marginale o periferica poverissima di elementi cellulari e parassiti. Disteso un frammento della prima sopra un vetrino e colorato colla soluzione di Ziehl si vede che il centro è quasi unicamente costituito da leucociti (leucocitorrea) e da parassiti. È qui che si prende il materiale per l'esame batteriologico.

[Si dicono *fecì dissenteriformi* quelle nelle quali accanto al muco, od al muco striato di sangue v'è materia fecale vera. Si osservano in diversi stati morbosì: nelle malattie del retto (emorroidi, cancro), nelle malattie dell'utero (nelle retroflessioni che determinano una stenosi ab-estrinseco del retto; in talune donne si ha la cosiddetta dissenteria mestruale); nelle malattie della vescica (nella cistite acuta, o nei calcoli vescicali) per diffusione di stato irritativo; nelle intossicazioni (nella mercuriale a scopo suicida, od in quella che si ha coll'uso di certe piante a scopo abortivo: sabina ecc.); nell'invaginamento ileo-cecale e colico; nell'uremia gastro-intestinale ed in talune enterocoliti di origine tossica].

Altri sintomi sono i seguenti: il soggetto in periodo dissenterico, ha completamente perduto l'appetito, anzi avverte nausea più o meno intensa, e nei casi gravi associata a vomito. La sete è ardente, la lingua asciutta, intensamente rossa, l'alito fetido o, in caso grave, con odore acetico, la faccia si profila, l'occhio si fa smorto, le orbite cerchiare da un alone bruno, la voce un po' afona nei casi gravissimi. Il polso batte con frequenza assai maggiore della normale, è

debole, regolare, poco espanso nelle forme gravissime: nell'ultimo periodo è filiforme. Non si notano modificazioni dell'area cardiaca: i toni sono deboli. Il respiro s'arresta nel periodo della colica e diviene poco frequente nella fase ultima durante la quale gli infermi accusano sete d'aria, oppressi come sono da un senso notevole di ambascia sternale ed epigastrica. Le urine si presentano diminuite e cariche di colore e di sali. Solo eccezionalmente nella forma gravissima può comparire albumina. Dal lato della cute è rarissima la comparsa di eritemi; la urticaria nel primo periodo non è molto rara. Mai sudori.

Terzo periodo o della diarrea di ritorno. — Mano mano che l'infermo vede diminuire le coliche ed il tenesmo, le feci divengono meno mucose e sanguigne, e si fanno o biliose, o siero-biliose. Questo è indizio che la malattia volge a guarigione. Col modificarsi dell'alimentazione da liquida a solida le feci si fanno figurate e riprendono le normali caratteristiche.

Questo periodo va spesso accompagnato da due fenomeni veramente importanti dal punto di vista prognostico; l'uno è rappresentato da vere e proprie crisi sudorali, l'altro da crisi urinarie.

Varietà del quadro clinico. — Come tutte le forme morbose anche la dissenteria presenta varietà nella sindrome vuoi in rapporto alla virulenza del germe infettante (genio epidemico), vuoi in rapporto al terreno organico su cui esso esercita la sua dannosa influenza. Da segnalare queste: a) *forma attenuata*: in questa le lesioni sono quasi esclusivamente localizzate al retto (*Dissenteria abortiva*); b) *forma larvata*: in questa non si avrebbe che una diarrea passeggera; c) *forma biliosa*: si avrebbero, in questa, inizialmente disturbi epatici e più precisamente uno stato di angiocolite ascendente, donde comparsa di itterizia; d) *forma emorragica*: difficilmente certo, ma però fin dall'inizio si può verificare una abbondante emorragia, la quale però può apparire in periodo dissenterico e condurre a perdite notevoli di sangue, capaci di portare a gravi stati anemici; di solito questa forma si incontra in soggetti emorroidari o con vizi congeniti della sanguificazione, o dell'apparato vascolare, o già in stato di anemia; e) *forma colerica od algida*: le mucosità si associano presto a flussi sierosi prima e poi ne sono sostituite, non contengono grani risiformi; il quadro clinico si associa a profondo abbattimento, la faccia diviene cianotica, le occhiaie infossate e cerchiare da un alone azzurrognolo, la lingua estremamente arida, d'onde difficoltà di parlare, voce rauca prima, afona poi, sensorio che va mano mano attutendosi: gli infermi si lagnano di una penosissima sensazione di ambascia respiratoria e di pena epigastrica; il ventre è avvallato, il fegato alle volte congesto; il polso assai frequente e filiforme; si manifesta ipotermia rilevante sotto la quale interviene la morte; f) *forma tifoide*: questa si osserva nelle epidemie che si verificano

nelle armate in tempo di guerra, nei grandi agglomeramenti umani (caserme, collegi, ecc.); è caratterizzata da tre sintomi: 1° febbre a tipo continuo con elevazioni ed andamento che assomigliano a quelli della tifoide Eberthiana; 2° stato atasso-adinamico nel quale si può avere stupore, coma, abbattimento generale delle forze, idee deliranti, paralisi dei riflessi vescicale e rettale e talvolta fenomeni convulsivi; 3° emorragie intestinali, che non sono mai così notevoli come nella tifoide Eberthiana; g) *forma gangrenosa*: si incontra più frequentemente nelle regioni tropicali; in questa tutti i sintomi del periodo dissenterico sono estremamente gravi: le coliche ed il tenesmo assai dolorose e frequenti, le deiezioni muco-sanguigne prima, divengono in seguito emorragiche e quindi assumono un colorito rossastro-cupo, o bruno, o nero consociandosi ad un fetore insopportabile. Quando questo stato si determina, la *facies* appare meno profondamente contratta ed alterata, e subentra quasi come una calma ristoratrice, ma lo stato generale sempre più si va aggravando, così che quella che parve una sosta della malattia e l'inizio del miglioramento, non è che inganno; a poco a poco la debolezza cresce, la faccia diviene ippocratica, la cute si ricopre di sudore freddo e vischioso, la voce si spegne, il cuore indebolisce, il polso si fa filiforme e compaiono lipotimie. Comparisce quindi l'algidità periferica, interviene l'anuria, esplodono crampi ai polpacci. La morte tronca la scena morbosa.

Complicazioni. — Si possono dividere in *immediate* e *lontane*.

Fra le prime sono da annoverarsi: a) la *congestione flogistica del fegato*, che può mettere capo anche all'ascesso epatico. Di questa daremo una descrizione sindromale completa in uno speciale paragrafo; b) il *reumatismo articolare molteplice*, non dovuto a concomitante causa reumatica, ma a vera e propria intossicazione; c) la *nefrite acuta*, specie nelle forme gravi di dissenteria di origine bacillare complicantisi a setticemia; d) le *arteriti* e *flebiti*: specie nel terzo periodo, in soggetti che hanno avuto la forma emorragica. (Si sono anche descritte trombosi della porta e cava ascendente); e) *peritonite* e *ascesso peritiflitico*.

Fra le seconde: a) *stenosi intestinale*, dovuta alla cicatrizzazione delle ulcerazioni dissenteriche; b) *paralisi nervose*: emiplegie, monoplegie e paraplegie; c) *stati di anemia profonda*, specie nella forma emorragica ed in soggetti predisposti da stato di debolezza precedente alla malattia; d) *ascesso cerebrale*.

Anatomia patologica. — Le lesioni sono quasi unicamente localizzate al crasso e porzione inferiore del tenue. All'esame macroscopico tutta la mucosa della porzione terminale dell'ileo è iniettata e presenta un colorito rosso-vinoso: il crasso presenta la mucosa assai tumefatta, nettamente edematosa, di colorito rosso-cupo e con larghe

zone di desquamazione e di ulcerazione. Tra l'uno e l'altro appaiono delle suffusioni emorragiche e qua e colà pure si osservano i follicoli chiusi in processo di flogosi. Il processo si diffonde dalla superficie verso la profondità, necrosando i tessuti che incontra fino allo *muscularis mucosae*. Le ulcere risultanti dalla perdita di sostanza sono irregolari, estese e con margini che possono apparire tagliati a picco; alle volte piccole e ravvicinate, altre volte invece assai estese e confluenti. Nella forma gangrenosa l'escara appare come una placca prominente, di colorito grigiastro o rosso-cupo, molle, umida: al centro però il colorito è nero. In questi casi si osservano delle trombosi dei piccoli rami venosi. Lesioni collaterali sarebbero: la tumefazione delle glandole mesenteriche ed ascessi epatici (ai tropici alle volte anche splenici e renali). Nei casi che vanno a guarigione rimangono nel crasso delle cicatrici più o meno estese e profonde a seconda della gravità del processo, d'onde stenosi incomplete del lume intestinale. (Cantlie).

Le lesioni microscopiche dimostrano la presenza di grave iperemia con emorragia ed infiltrazione leucocitaria; le cellule presentano, in larghe zone, degenerazione granulosa: la sottomucosa è ingrossata per imbibizione ed appare doppia del normale; pure il connettivo proliferava e nelle sue maglie si possono avere emorragie.

Prognosi. — Vi sono epidemie nelle quali la mortalità è relativamente alta, specie nei bambini e nei vecchi. La prognosi inoltre è riservata anche nelle forme emorragiche ed è quasi sempre letale in quelle gangrenose, o che assumono stato tifoideo. Il singulto e la nefrite acuta sono segni di prognosi grave. Si deve anche por mente al genio epidemico.

Profilassi. — Essendo l'agente morbigeno contenuto nelle feci, è su queste che va sulle prime rivolta l'attenzione: si devono, appena espulse, disinfettare, a mezzo del cloruro di calcio. Poi le biancherie, le coperte e lenzuola col calore secco, o col sublimato al 5 per mille. Il pavimento della stanza del malato potrà essere disinfettato colla soda al 10 per cento, o col latte di calce al 20 per cento: in mancanza di questo col lysoform. Per le acque di rifiuto, ove non sia possibile la depurazione biologica, si può impiegare il trattamento chimico con calce. Ai tropici il problema ha difficoltà quasi insormontabili. Per le acque da bere vale la sterilizzazione colla bollitura e quindi, ove sia possibile, la ozonizzazione con opportuno ozonizzatore. Superiore ad ogni mezzo è la filtrazione con filtri di Berkefeld e simili (Chamberland).

In periodo di epidemia la protezione degli alimenti dalle mosche si farà con reticelle o veli. Le reti metalliche si metteranno anche alle finestre delle latrine.

È bene disinfettare le feci dei malati per la durata di almeno quattro settimane nella convalescenza ed è anche necessario verificare

se fra coloro che circondano gli infermi vi sono dei portatori cronici e disinfettarne le feci (Mayer).

Terapia. — Si tentò la cura razionale colla sieroterapia, poichè ad ogni ceppo di bacillo corrisponde un siero (Shiga, Strong, Flexner). Ma i risultati sono contraddittori. Vaillard e Dopfer ne additano i benefici effetti. Shiga ha preparato un siero polivalente. Si inietta in dosi da 10 cmc. e una o due volte al dì, a seconda della gravità dei casi.

La cura, da alcuni, viene fatta: a) coll'*ipecaacuana*. Vi sono due metodi: 1°) il *metodo brasiliano*, che consiste nel prendere 6-8 gr. di ipeca e di farne un infuso a freddo per 24 ore: si decanta e se ne dà un cucchiaino ogni ora all'infermo; poi si prende l'ipeca residua e si infonde in 200 gr. d'acqua bollente; si decanta e si dà a cucchiaini il secondo giorno di malattia: il terzo giorno nuovo impiego della ipeca residua alla dose di 200 gr. (decozione); 2°) il *metodo della polvere*. Deloux consiglia 5 gr. di polvere in decozione di gr. 300 di acqua, cui si aggiungono 30 gr. di idrolato di cannella e 30 gr. di sciroppo di oppio: un cucchiaino ogni 2 ore; b) *lavaggi dell'intestino con soluzioni boriche al 2 per cento, o con soluzioni di nitrato d'argento all'1 per mille* e coll'aggiunta di 20 gocce di laudano. Si sono anche usati i lavaggi con soluzione di permanganato al mezzo per mille, e di acqua ossigenata (150 : 1000), o di soluzioni al creosoto, o di tanino (1 : 1000) o infusioni di ipeca, ecc.; c) col *calomelanos* o col *solfato di magnesia* a piccole dosi e ripetute (Castellani).

Regime dietetico. — Latte bollito, brodo, succo di carne. Non usare vino: bere acque minerali.

Bisogna usare molta prudenza nel passaggio dal regime latteo a quello solido: si comincia colle uova, coi legumi (fave) e poi si passa alle carni bianche, sospendendo non appena apparissero lievi disturbi intestinali.

BIBLIOGRAFIA.

Fr. Auenstoets. *Wachstumshemmungen von Ruhrbacillen auf Malachitgruenagar*. Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig. 1912, vol. 65, n. 6-7, p. 583. — M. Romm e A. Baloschow. *Die Ruhrepidemien der Jahre 1910-1911 in Kiew und ihre Erreger*. Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig. 1912, vol. 66, n. 2-4, p. 246. — Romm e Baloschow. *Ueber Agglutinine im Krankenserum bei der Bacillenruhr*. Ibid., vol. 66, n. 5-6, p. 426. — C. J. Hunt. *Bacillary Dysentery. A contribution to the study of the epidemiology*. Journ. Amer. Med. Assoc. 1912, vol. 59, n. 12, p. 919. — Th. Messerschmidt. *Ueber das Vorkommen von Bacterien der Ruhrgruppe (Typus y) in der Aussenwelt*. Deut. Med. Wochenschr. 1912, vol. 38, n. 39, p. 1827. — O. Mayer. *Eigenartige bacteriologische Befunde bei Gesunden aus der Umgebung Ruhrkranker*. Centralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig. 1912, vol. 66, n. 5-6, p. 328. — O. Mueller. *Die chirurgische Behandlung der tropischen Dysenterie*. Muench. Med. Wochenschr. 1912, vol. 59, n. 41, p. 2224. — G. Sangiorgi e G. Bongioanni. *Una epidemia di Dissenteria bacillare in Piemonte*. Pathologica, 1913, vol. 5, n. 103, p. 103. — Roux. *Note sur la Dysenterie bacillare et le serum antidysenterique*. Ann. d'Hyg. et Méd. Colon. 1912, vol. 15, n. 4, p. 859. Desderl. *Una epidemia di dissenteria bacillare*. (Atti della R. Accademia Medica di Torino. 1914).

CAPITOLO VII.

Infezioni da protozoi.

Non flagellati: amebe.

Dissenteria amebica.

Definizione. — La dissenteria è malattia acuta o subacuta prodotta da una ameba che ha potere patogeno e che entrata nel tubo intestinale determina nella parete di questo un processo flogistico con esito in ulcerazione.

Distribuzione geografica. — La malattia è assai diffusa nelle regioni tropicali. Nell'America domina nelle regioni della Martinica, della Guinea e del Nicaragua; in Africa nel Congo, nel Senegal, nella Tunisia, Egitto, Cairo, Sudan, ecc.; in Asia è diffusa nella Cocincina ed a Java.

In Italia venne trovato un focolaio endemico in Sardegna (Cagliari).

Etiologia. — Nel 1875 fu primo Loesch ad assegnare alle amebe dell'intestino un potere patogeno (*A. coli*). Normand descrisse esempi di dissenteria da amebe a bordo di una nave da guerra in Cina. Koch nel 1883, mentre si trovava in Egitto per lo studio del colera, ne osservò

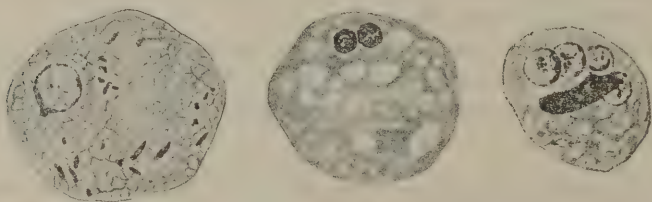


Fig. 20. *Entameba tetragena*.

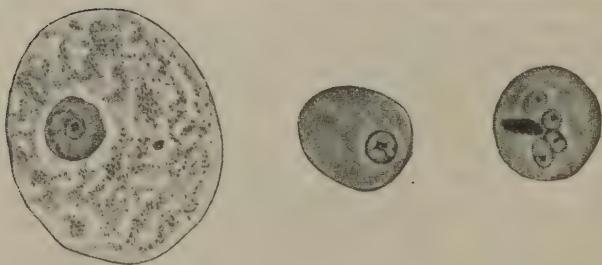


Fig. 21. *Entameba histolytica*

dei casi: nel 1885 Kartulis riprodusse la malattia sperimentalmente nel gatto e trovò le amebe negli ascessi epatici. Kruse e Pasquale in Egitto trovarono numerose amebe nei casi di dissenteria ed entro di esse anche dei globuli rossi: iniettate nell'intestino dei gatti produssero delle vere ulcerazioni dissenteriche. Inoltre colle amebe trovate in un ascesso epatico poterono produrre nel gatto uno stato dissenterico iniettandole nell'intestino.

Dal punto di vista del loro potere patogeno è risultato: 1°) che le amebe delle feci di individui sani (*Ent. coli*), iniettate nel retto del gatto non provocano dissenteria; 2°) che le amebe delle mucosità e delle ulcere dissenteriche provocano vera e propria dissenteria; 3°) che il pus dell'ascesso epatico contenente amebe e non microbi, introdotto nell'intestino retto del gatto, provoca dissenteria.

Le amebe alle quali si è riconosciuto potere patogeno sono: a) ameba *hystolitica*: che ha un ectoplasma rifrangente, s'incistida per gemmazione; è dotata di grande mobilità (Schaudinn); b) ameba *tetragena*: descritta da Viereck e Hartmann nel 1907.

È oggi escluso che l'ameba *coli* abbia potere patogeno nell'uomo; l'ameba di Kruse e Pasquale pure.

Le amebe si presentano sotto due forme diverse: o mobili od incistate. Nella prima, o fase plasmodica, esse si riproducono per scissiparità; nella seconda, o fase cistica, per schizogonia. Le amebe stanno nelle mucosità dissenteriche.

A scopo diagnostico James ha proposto questo schema per la identificazione di queste tre amebe:

NUCLEO	{	<i>Ent. coli</i> : netto, con granuli grossi, sempre rotondo.
		<i>Ent. hystolitica</i> : non così prominente, irregolarmente rotondo od ellittico, povero di cromatina.
		<i>Ent. tetragena</i> : nucleo rotondo, non deformabile, ricco di cromatina, centriolo presente.
ENDOPLASMA. .	{	<i>Ent. coli</i> : ben marcato e sempre grigio.
		<i>Ent. hystol.</i> : verdastro se le feci contengono emazie, altrimenti grigio.
		<i>Ent. tetragena</i> : contiene emazie, leucociti, ecc.
ECTOPLASMA . .	{	<i>Ent. coli</i> : pseudopodi, ectoplasma distinto solo per breve periodo.
		<i>Ent. hystol.</i> : pseudopodi lunghi, digitiformi.
		<i>Ent. tetragena</i> : ectoplasma visibile per lungo tempo, ben differenziato.
MOVIMENTO . .	{	<i>Ent. coli</i> : lenti.
		<i>Ent. hystol.</i> : più attivi.
		<i>Ent. tetragena</i> : id.

Però in questi ultimi tempi Wenyon e Darling hanno ritenuto che la Ent. *hystolitica* e la *tetragena* siano specie identiche. Fantham si associò a questa veduta, che fu proprio di recente sostenuta da Craig con studi sulla morfologia e sviluppo delle due amebe presunte diverse. Prima però di accoglierla occorrono studi ulteriori.

Le amebe si ricercano nei fiocchi di muco sanguigno di recente espulsi. Per colorarle è necessario ricorrere alla fissazione umida o col sublimato alcoolico di Schaudinn, o col liquido di Hartmann. La colorazione riesce o coll'ematos. ferrica di Delafield o di Heidenhain.

CULTURE. — Finora non è riuscita la cultura pura delle amebe. Hartmann, Viereck, Werner affermano che le amebe sino a qui ottenute in cultura non sono forme parassitarie.

Sindrome clinica. — Questa riproduce nei casi gravi quella che abbiamo descritta nel trattare la dissenteria amebica.

Essa ha inizio sempre brusco e quindi quasi mai si osserva diarrea premonitrice. Presenta decorso più o meno acuto e passa facilmente allo stato cronico. Sono caratteri differenziali dalla bacillare:

1°) l'assenza di febbre però non sempre; 2°) la tendenza al cronicismo ed all'ascenso epatico; 3°) la tendenza a diffondersi, anche profondamente, della sua ulcerazione.

Anatomia patologica. — Le lesioni anatomo-patologiche riproducono quelle della dissenteria bacillare. Però un esame più minuto fa riconoscere delle differenze che verremo enumerando. Eccole: 1°) le ulcere sono profonde, a margine netto, con fondo grigio-verdastro sporco e con ampiezza variabile da una capocchia di spillo alla moneta di un soldo, ovali spesso di figura; i margini dell'ulcera offrono un alone rosso di congestione; la mucosa fra le ulcere può apparire sana; 2°) esse sono quasi unicamente limitate all'intestino crasso (assai di rado al tenue); 3°) nel fondo dell'ulcera c'è pus ricco di amebe;

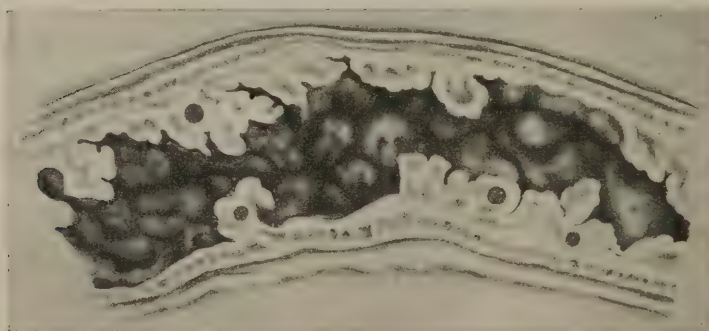


Fig. 22. Lesione dell'intestino. (Dal Trattato delle malattie tropicali del Mense).

l'ulcerazione giunge sino allo strato muscolare e può anche attraversarlo fino al sieroso (possibilità di peritonite da perforazione; come anche di appendicite).

Durata ed esito. — La malattia può durare da poche settimane ad alcuni mesi, a più anni. L'esito letale può avvenire per peritonite o per una complicazione (tubercolosi).

Prognosi: riservata.

Complicazioni: le più frequenti sono l'ascesso epatico e la fistola gastro-colica. In questi casi è indicato l'intervento chirurgico.

Terapia. — Deve essere fatta subito e con insistenza colle *iniezioni di cloridrato di emetina*. Si deve a Rogers la preparazione e l'uso dell'emetina (e del suo cloridrato per uso ipodermico) nella cura della dissenteria amebica. Già le ricerche di Wedder, Syons, avevano dimostrato un'azione specifica dell'estratto fluido di ipeca contro le amebe (*E. histolytica*). Ugualmente e più potentemente agivano i sali di emetina. Da questi studi Rogers passò all'uso delle iniezioni ipodermiche di cloridrato di emetina al 3-5 per cento (da usarne due o tre volte al dì). Il medicamento non provoca vomito e procura la guarigione rapidissima nelle forme amebiche acute recenti e dopo breve tempo in quella cronica. Ciò fu confermato da Simon, Beck, Cohendy, Laveran, Chauffard, Costa, Dopter, Baermann, Heinemann, Roux e Tridondeau, Yob e Leroy, Lacava e moltissimi altri. Il sale che serve per la iniezione non determina inconvenienti, è ben tollerato. Ha azione efficace anche: *a)* nelle forme croniche; *b)* nell'ascesso epatico amebico (dopo l'operazione determina rapidamente la guarigione). Il *calomelano* è adoperato dagli inglesi, ma il miglior modo è quello di associarlo all'ipeca. La seguente formula, che si deve a Sécond, è veramente efficace:

Ipeca in polvere	centigr.	40
Calomelanos	»	40
Estratto acquoso di oppio	»	5

Estratto semplice quanto basta per fare sei pillole: una ogni due ore: Si usa anche il solfato di soda prima a dose purgativa di 20-25 gr. e poi nei giorni successivi da 8-10 gr. a scopo lassativo. Ancora: il salvarsan usato da Milian; il collargol usato da Cantlie.

Nei paesi tropicali si fa uso delle compresse di El Kho-Sam, un medicamento usato in China; del vino di Roten (che è una pianta del Madagascar della famiglia delle Mirtacee); della simaruba (in decozione); dell'uzara (sotto forma di tintura). La dieta deve essere come quella indicata per la dissenteria bacillare.

DISSENTERIA CRONICA. — Questa può essere cronica sin dal principio oppure seguire la forma acuta; essa ha punti notevoli di contatto con la dissenteria

recidivante nella quale si hanno di tratto in tratto delle crisi più o meno lunghe e gravi di malattia.

Dal lato anatomo-patologico essa presenta: *a*) una forma ulcerosa: le ulcere confluiscono e sempre più si estendono; *b*) una forma verrucosa: la superficie dell'intestino è coperta di escrescenze di forma varia; *c*) una forma sclerosa; la parete intestinale è notevolmente inspessita; *d*) una forma poliposa.

Dal lato clinico si distingue: *a*) una rettite cronica; caratterizzata dall'espulsione di muco rettale sanguinolento: si osserva nei fanciulli specialmente; *b*) una d. cronica torpida; *c*) una d. cronica a ripetizione.

BIBLIOGRAFIA.

- N. Kubo.** *Die aetiologische Bedeutung der Entamoeba histolytica bei Amoeben-dysenterie nach anatomisch-histologischen Befunden.* Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg. 1912, vol. 16, n. 21, p. 713. — **A. Carini.** *Un autre cas de Phagédénisme cutané amibien.* Bull. Soc. Path. Exot. 1912, vol. 5, n. 10, p. 799. — **C. M. Wenyon.** *Experimental amoebic Dysentery and Liver-Abscess in Cats.* Journ. London School Trop. Med. 1912, vol. 2, p. 27. — **L. Rogers.** *Sixty cases of Amoebic Dysentery illustrating the treatment by Ipecacuana and Emetine respectively.* Ind. Med. Gaz. 1912, vol. 47, n. 11, p. 421. — **L. Rogers.** *The rapid and radical cure of Amebic Dysentery and Hepatitis by the Hypodermic Injection of soluble salts of Emetine.* Therapeutic Gaz. 1912, vol. 36, n. 12, p. 837. — **L. Rogers.** *Emetine salts in the treatment of Dysentery.* Lancet. 1913, Jan. 11, p. 129. — **S. K. Simon.** *A further word on the Ipeca treatment of amebic dysentery.* New Orleans Med. a. Surg. J1 1912, vol. 65, n. 5, p. 373. **H. G. Beck.** *Duodenal medication of Ipecac. in the treatment of Amebic Dysentery.* Journ. Amer. Med. Assoc. 1912, vol. 59, n. 24. — **M. Cohendy.** *Essai de traitement de la Dysenterie Amibienne par les lavements au sucre.* Bull. Soc. Path. Exot. 1912, vol. 5, n. 10, p. 846. — **W. E. Deeks.** *Treatment of Dysentery due to infection with Entamoeba histolytica.* Journ. Amer. Med. Assoc. 1913, vol. 60, n. 1, p. 38. — **H. Legrand.** *Les abcès dysentériques du cerveau. Amibiase Encéphalique.* Presse Méd. d'Egypte. 1912, vol. 4, n. 20, p. 309. — **S. T. Darling.** *Observations on the Cysts of Entamoeba tetragena.* Arch. Internal Med. 1913, vol. 11, n. 1, p. 1. — **Ch. F. Graig.** *The relation of Parasitic Amoebae to Disease.* Amer. Journ. of Med. Sc., 1913, vol. 145, n. 1, p. 83. — **A. Gauducheau.** *Recherches sur la Dysenterie.* Bull. Soc. Méd. Chir. de l'Indochine, 1912, vol. 3, n. 9, p. 569. — **A. Carini.** *Phagedenismo cutaneo amebico.* Rev. Med. de S. Paulo. 1912, vol. 15, n. 16, p. 315. — **Carini.** *Un altro caso de Phagedenismo cutaneo amebico.* Ibid., p. 316. — **Millous.** *Remarques sur des cas de Dysenterie à Thanh-hoa en 1912.* Bull. Soc. Méd. Chir. de l'Indochine. 1913, vol. 4; n. 1, p. 7. — **Darling.** *Pathogenic Amoeba.* Bull. Soc. Pathol. Exot. 1913, vol. 6, n. 3. — **Chaufard.** *La Dysenterie amibienne chronique.* Presse médicale 1913, vol. 21, n. 39. — **Darling.** *Budding and other forms in trophoz. of Ent. tetragena, simulating the spore cysts form attributed to Ent. histolytica.* Arch. Intern. Medicin. 1913, vol. 11, n. 5. — **Darling.** *The identification of the pathogenic Entamoeba of Panama.* Ann. Trop. Med. and Parasitology 1913, vol. 7, n. 2. — **Krontowski.** *Zur Frage über die Typhus und Dysenterie verbreitung durch Fliegen.* Centralbl. f. Bacter. 1. Abt. 1913, vol. 68, n. 7. — **Gauducheau.** *Recherches sur les dysenteries.* Bull. Soc. Med. Chir. de l'Indochine 1913. — **Cantlie.** *Collosol argenteum its use in sprue and postdysenteric conditions.* Journ. Trop. Med. and Hyg. 1913, vol. 16, n. 8. — **F. Lacava.** *Sulla cura della dissenteria amebica.* Malaria e mal. dei paesi caldi, 1914, vol. 5. — **Boeri.** *La dissenteria amebica in Sardegna.* Malaria e mal. dei paesi caldi, 1914, fasc. V-VI.

APPENDICE I: Fegato 'tropicale.

(*Congestione del fegato — Fegato tropicale*).

Definizione. — È una malattia del fegato, propria alle regioni tropicali e caratterizzata da una congestione attiva del fegato e da conseguente dolore all'ipocondrio destro con diffusione alla spalla corrispondente.

Etiologia. — Come avvenga che, specie negli Europei che vanno ad abitare in paesi tropicali, si determini questo stato morboso del fegato, non è molto facile chiarire. È certo però che concorrono a produrlo varie cause. Il caldo di per sè, l'influenza delle bevande alcooliche e di cibi stimolanti, e la forzata vita sedentanea, furono tutti messi in rapporto di causa ad effetto.

L'influenza dell'alcool viene messa in evidenza dal fatto che la congestione epatica colpisce soprattutto gli stranieri maschi che arrivano in quelle contrade, e che cercano nella grata bevanda un mezzo di resistenza ai disagi del clima deprimente. Ugualmente è a dirsi dell'uso ed abuso dei cibi stimolanti e soprattutto carichi di spezie, causa la diminuzione di appetito che colpisce molti individui. Entrambe queste abitudini inducono, per fatto di uno stimolo al fegato, uno stato di congestione che sembra ne attenni il potere di resistenza. Gli indigeni non lo presentano anche perchè essi fanno una dieta vegetariana più che carnea e non bevono alcoolici. Solo nei fumatori di oppio fu messo in rilievo.

Sintomatologia. — I soggetti colpiti da questo stato morboso accusano cefalea, malessere, mancanza di appetito o nausea; le evacuazioni sono stentate e non regolari, predominando la stitichezza. La lingua è sporca, l'alito fetido: essi sentono spesso il bisogno di bere.

I sintomi più importanti però sono: 1°) *il dolore all'ipocondrio destro*, associato a sensazione di pesantezza, che talvolta può assumere tale intensità da costringere il paziente al riposo ed al decubito laterale destro, la pressione del fegato anche lieve lo accentua: esso si diffonde dall'ipocondrio alla spalla corrispondente e più specialmente al moncone di essa nella regione deltoidea e quasi mai al braccio corrispondente; 2°) *l'aumento di volume del viscere*: il margine epatico scende 2-4 dita trasverse sotto l'arco costale ed è acuto, tagliente, regolare e dolente: la superficie liscia, un po' dura e dolente. Il diametro verticale può giungere fino a 16 cm. di lunghezza, a 10 cm. quello trasverso (nell'adulto).

Inoltre si osserva che il polso può rendersi un po' frequente ed ineguale, le urine scarse, giumentose e ricche di acido urico e di urati.

Può apparire anche fugacemente febbre lieve, ed un accenno di colorazione itterica dei tegumenti che rapidamente svanisce.

Durata. — Questo stato congestivo del fegato dura in media da due a sette giorni, ma è caratteristico il fatto della facile ricaduta, donde lo stato cronico dell'affezione che può essere punto di partenza di altre affezioni morbose.

Anatomia patologica. — Il fegato si trova aumentato di volume, di un colorito rosso-cupo, e denso di sangue. Al taglio si rivela molle e con incipiente degenerazione grassosa che si rivela anche all'ispezione della superficie del coltello disseccante. All'esame istologico talune cellule si mostrano piene di granuli di grasso. Contemporaneamente si possono trovare fatti congestivi nel tratto gastro-intestinale.

Terapia. — Nella forma acuta sono da consigliarsi: 1°) il calomelanos come colagogo, poi i purgativi salini (solfato di soda, sale di Montecatini o di Carlsbad, sale di Epsom); 2°) le applicazioni locali fredde o tiepide: preferibili in pochi casi le seconde; 3°) la sottrazione di sangue: questa può essere fatta o localmente (8-10 mignatte), oppure ai vasi sedali.

Nella forma cronica usare le acque alcaline da tavola (Vichy, Grand-Grille, Uliveto ecc.) ed al mattino il sale naturale di Montecatini, o di Carlsbad, o il sale amaro.

La dieta tanto nel primo che nel secondo caso deve essere liquida e soprattutto lattea. Il regime di vita deve escludere strapazzi fisici, cavalcate ecc.

Profilassi. — Necessita anzitutto una dieta mista, ma semplice. Evitare i cibi ben pepati e salati. Moderare l'uso dell'alcool e non potendosi usare vino molto allungato si scelga il Whisky che si berrà molto, molto diluito. Non mai uso di ghiaccio, nè di bevande molto fredde. Vestire con abiti molto leggeri e di color chiaro. Tenere sul ventre una fascia sottile di flanella.

APPENDICE II: Ascesso del fegato.

Definizione. — L'epatite supurata, malattia frequente nelle regioni tropicali, determinata dall'*entameba histolitica* o *tetragena* principalmente, o dai bacilli dissenterici, è caratterizzata da aumento di volume del fegato associato a dolore che dall'ipocondrio si diffonde alla spalla destra, e da febbre che può assumere tipo diverso a seconda del decorso della malattia, la quale, di regola, segue ad un attacco di grave dissenteria.

Storia e distribuzione geografica. — Malattia nota ad Ippocrate e Galeno, essa venne assai bene studiata dal punto di vista anatomicopatologico dal nostro Morgagni. Uno studio più approfondito lo si ebbe

dai Chirurghi all'epoca dell'occupazione francese nell'Egitto. I rapporti tra ascesso ed ameba furono messi in evidenza da Zambaco e da Kartulis e dimostrati sperimentalmente da Kruse e Pasquale.

È giuocoforza però riconoscere che vi può essere anche un'epatite supurata non in dipendenza di dissenteria: un ascesso acuto. La malattia è frequente nelle regioni tropicali e subtropicali: qualche esempio si osserva anche nelle regioni paratropicali (Italia, Spagna e Grecia meridionale).

Etiologia. — La causa principale dell'ascesso è l'*ameba hystolitica* (o la tetragena) provocatrici della dissenteria tropicale. Ma, come detto, non si può escludere che in taluni esempi sia il bacillo della dissenteria l'agente determinante dell'epatite supurata anche nelle regioni tropicali. Però merita una speciale attenzione il fatto che in esse, pure essendo la dissenteria più frequente negli indigeni che negli europei, è assai più in questi che in quelli che l'ascesso epatico si sviluppa. Manson ha riscontrato che nell'esercito indiano i soldati indigeni vanno meno colpiti dei soldati inglesi. La ragione del fatto deve risiedere in una speciale condizione predisponente dell'europeo ai tropici, e segnatamente dell'uomo poichè le donne pure essendo colpite da dissenteria come i maschi sono meno suscettibili all'ascesso epatico. Ora si sa che l'uomo si espone maggiormente alla influenza deprimente del clima tropicale per le funzioni che compie, e che per farvi argine, usa ed abusa di cibi stimolanti e di alcoolici. Ne deriva una minore resistenza del fegato, una diminuzione nel potere svelettore proprio di questo viscere.

Riguardo ad una possibile influenza delle stagioni sembra accertato che la frequenza della malattia sia maggiore all'inizio della stagione calda. Così rispetto a quella dell'età è pure dimostrato che l'ascesso si incontra più frequentemente dai 20 ai 40 anni, secondo altri anche ad una età più inoltrata (50-60).

La malaria agisce come causa predisponente perchè coi ripetuti attacchi congestivi attenua la resistenza del fegato e rende più facile l'azione di agenti piogeni che lo attraversino. È errore il credere che l'ascesso epatico sia o possa essere in dipendenza del parassita della malaria che non ha azione piogena.

Anatomia patologica. — Quando si sorprenda il momento d'inizio dell'ascesso in soggetto che muore di dissenteria risaltano due fatti: primo, una congestione del fegato e relativa tumefazione; secondo la presenza di piccole zone circolari di tessuto anemico, grigiastre per necrosi. Sono zone di rammollimento puriforme e rappresentano i minuscoli centri di pus che poi confluiscono, si estendono a tessuti vicini che pure rammolliscono e supurano interessando elementi cellulari, connettivali e vascolari. Le raccolte purulente hanno una pa-

rete necrotica che li circonda e possono presentare tra di loro come dei canali comunicanti nella fase di loro formazione. Il tessuto epatico periascossuale è congesto. Nell'interno dell'ascesso oltre al pus vi possono essere sepiamenti o vasi sanguigni con pareti inspessite. L'ascesso può essere *unico* o *multiplo*. Il primo può raggiungere dimensioni veramente considerevoli così da occupare gran parte del parenchima epatico: il viscere è ridotto quasi ad un sacco di pus. Altre volte invece può essere piccolo, poco più di un uovo di piccione. I secondi hanno volume che varia da quello di una nocciola a quello di un arancio. La sede prevalente dell'ascesso è il lobo destro e specialmente verso la sua convessità. Si possono stabilire aderenze cogli organi vicini quando l'ascesso diviene superficiale ed infiamma la parte corrispondente della capsula di Glisson. Così si possono avere seni comunicanti tra ascesso epatico ed ascesso polmonare secondario.

Il pus epatico, di consueto, non è bianco, giallastro o verdastro, ma presenta colore di cioccolatte, o sanguigno. È viscido e contiene grumi di fibrina e di materia mucosa, oppure veri e propri frammenti di tessuto necrotico. Quando il colorito è verdastro cupo contiene bile. L'odore è quasi sempre fetido o nauseabondo, oppure fecaloide. All'esame microscopico si osservano: leucociti, frammenti di tessuto epatico, globuli rossi e loro frammenti, cellule granulose grandi, granulazioni grasse, cristalli di ematoidina e talvolta anche quelli di Charcot-Leyden.

Rispetto a parassiti è certo che per taluni in più di metà dei casi dell'ascesso epatico nei tropici vi sono amebe, per altri in quasi tutti i casi (Rogers). Manson fa rilevare che alle volte le amebe non si trovano nel primo pus evacuato, ma in quello che si elimina nei giorni che seguono all'atto operativo e vi durano fino a che non è guarito. Si deve ritenere che esse risiedono nella parte del tessuto che è in via di purulenza.

(Altri parassiti flagellati furono trovati da Grimm e Berndt. Manson in un ascesso epatico apertosi per il polmone trovò un infusorio ciliato somigliante al *Balanthidium coli*).

Numerosi batteri furono pure trovati: i cocchi piogeni, i bacilli dissenterici, il *bacterium coli*, streptococchi e pneumococchi (Rolleston), bacillo tifico, micrococco melitense (Gabbi, Eyre). La mancata presenza di ascessi epatici per ulcersi tubercolari dell'intestino o la estrema loro rarità nella febbre tifoide si spiegano coll'ammettere che in queste due malattie non si formano ascessi miliarici sotto-mucosi, e che perciò manca quella condizione che è quasi speciale alla dissenteria, e per la quale i batteri per la circolazione portale giungono al fegato e lo infiammano.

Sintomatologia. — Sul finire o dopo la guarigione della dissenteria anche dopo 2-4 mesi, taluno dei colpiti comincia a perdere l'appetito, ad avere turbamenti nelle funzioni dell'intestino ed a presentare una

insolita irritabilità. La cefalea, l'insonnia, la prostrazione delle forze fanno capolino, e quindi una lieve molestia e pesantezza al quadrante ipocondriaco destro che poi si tramuta in vero e proprio dolore. Quasi contemporaneamente a questo inizia un movimento febbrile.

Il *dolore* nell'ascesso epatico manca assai di rado. Si rende manifesto e più o meno acuto, durante il suo prodursi e cessa quando è finito il processo di supurazione. Può essere sordo, profondo e diffuso, oppure acuto, superficiale, pulsante; presentare oppur no parossismi spontanei, od aumentare sotto i colpi della tosse, nei cambiamenti di posizione del tronco, nel decubito laterale sinistro, od alla palpazione. La sua sede è varia ed in rapporto colla sede dell'ascesso: e cioè ipocondriaca, epigastrica, basilare-toracica, o toraco-lombare, o costale inferiore. Il dolore si diffonde alla scapola, all'omero, al trapezio, allo sterno-cleido-mastoideo. Esso è dato da irritazione del frenico e si diffonde per il IV paio cervicale al nervo scapolare (Rolleston). La epatalgia non dipende solo dalla sede, ma dalla rapidità di formazione dell'ascesso e consecutivo rapido ingrandimento del fegato e relativa acuta distensione e flogosi della capsula epatica.

La *febbre* è alta e presenta sull'inizio tipo continuo remittente; quando comincia la supurazione allora essa assume tipo intermittente quotidiano. La elevazione vespertina della temperatura è accompagnata da brividi ora lievi e fugaci, ora forti e violenti: in più di un esempio mancano del tutto. La temperatura che può superare i 40° nel primo periodo o fase acuta, discende a 39° od a 38-5° nella fase suppurativa od etica. Vi sono casi in cui la febbre si inizia leggera e diviene poi grave in seguito. Non sempre la febbre è continuativa: può lasciare l'infermo per parecchi giorni e quindi ricomparire ora più ed ora meno elevata di prima. La defervescenza dell'accesso intermittente nel maggior numero dei casi è accompagnata da sudori profusi come nelle febbre tubercolare. Alla febbre si associano dolori reumatoidi.

L'apparato dirigente presenta disturbi più o meno rilevanti. La lingua impaniata, l'alito cattivo, la digestione gastrica lenta, difficile, e dolorosa specie quando l'ascesso epatico è notevole. Le funzioni intestinali si turbano: o v'è stitichezza o diarrea; assai di rado si riproduce uno stato dissenteriforme.

All'esame obbiettivo si constata: 1° che il colorito dell'individuo colpito dalla malattia è di un bianco-giallastro, o leggermente itterico; 2° che vi è emaciazione più o meno notevole e pallore delle mucose; 3° che il decubito, di solito, è dorso laterale destro o dorsale puro: talvolta l'arto inferiore destro è leggermente flesso; 4° che il *polso* ed il *respiro* sono più frequenti del normale.

L'esame dell'addome fa rilevare che il quadrante ipocondriaco destro è rilevato rispetto al sinistro, e che in taluni casi la cute si presenta più vascularizzata e lievemente edematosa. Procedendo al

palpamento è dato spesso di constatare che il margine epatico è abbassato, acuto e dolente, e che pure dolente è la superficie accessibile al palpamento. Questa, in taluni, appare anche dura, quasi lignea e non tanto denota quello che Kelsch e Kiener proposero di chiamare ascesso fibroso o multiplo (perchè è duro il tessuto che circonda le raccolte purulente), quanto perchè la malattia si sviluppa in fegato alcoolico, cioè duro. Solo quando la raccolta è unica e prossima alla superficie si può avere senso di fluttuazione.

La percussione mette in rilievo un ingrandimento dell'area epatica uniforme, nel primo periodo, e poi localizzato al lobo destro, di rado anche al sinistro. La linea che circonda il confine superiore di ottusità epatica s'innalza dalla mediana incurvandosi sull'emiclaveare eppoi degrada rapidamente quando s'avvicina alla colonna vertebrale. L'area può presentare variazioni rapide nei suoi diametri soprattutto in rapporto allo stato degli intestini (impicciolimento apparente). Alcuni autori hanno descritto una discesa ispiratoria del viscere epatico a dimostrazione della mancanza di aderenze del fegato coi tessuti ed organi vicini. Gabbi ha richiamato l'attenzione sopra una *pseudo-traslazione ispiratoria* quando esistono aderenze nella faccia inferiore del fegato che lo fissino in qualche punto: in questo caso si ha un movimento di bascula ed il confine superiore d'ottusità epatica discende di qualche mm. nell'ispirazione, pur non verificandosi traslazione di sorta. L'edema alla regione epatica e costale inferiore ha importanza diagnostica quando si possa escludere una pleurite purulenta.

La milza, di solito, rimane nei limiti normali.

Si possono inoltre riscontrare i seguenti fatti morbosì: 1° edema ai piedi, quando l'ascesso dura da lungo tempo; 2° sfregamenti pleurici o peritoneali che hanno valore di localizzazione per l'ascesso; 3° una polmonite cronica alla base che può finire in ascesso, come si può avere una pleurite purulenta.

Durata. — Da tre settimane a più mesi. Alle volte dopo un periodo di tempo più o meno lungo può incistidarsi: è un reperto da tavolo anatomico.

Esito. — Può essere in guarigione coll'incistidarsi e coll'atto operativo. Ma si può avere rottura dell'ascesso: a) nella pleura, nel polmone; b) nel peritoneo, nello stomaco e duodeno, nel colon, nei dotti biliari; c) nel pericardio e nella vena cava; d) nel rene e nella regione lomboliliaca; e) attraverso la parete addominale.

L'apertura nel polmone è esito non rarissimo dell'ascesso ed è terminata spesso da emottisi mortale.

L'apertura nella pleura dà luogo ad una pleurite acutissima con formazione di empiema che può terminare con l'aprirsi nel polmone o traverso la parete toracica.

L'apertura nel pericardio è mortale: ma non sempre tale è quella nel peritoneo (pus sterile).

La mortalità nell'ascesso epatico alta in passato (70-80 %) lo è ora meno, grazie a più perfezionati metodi operativi (55-57 %) ed all'uso dell'emetina. -

Diagnosi. — Facile nelle forme acute, difficile in quelle croniche specie nei paesi tropicali. Solo esaminando il caso con molta attenzione e diligenza sarà possibile di giungere alla diagnosi.

Errori od equivoci sono possibili:

a) *colla malaria*: questo è il più frequente per il carattere intermittente della febbre, per i brividi coi quali inizia e per i sudori che compaiono nella defervescenza. Ma l'equivoco si potrà eliminare constatando: 1° che v'è contemporaneamente notevole tumore di milza; 2° che il chinino non modifica affatto la febbre; 3° che il tipo della febbre è vespertino; 4° che il tipo quotidiano è meno specifico di infezione malarica del terzanario e quartanario; 5° che non vi sono parassiti malarici nel sangue; 6° che vi è polinucleosi e non leucopenia; 7° che nei precedenti morbosì personali v'è la dissenteria.

b) *coll'infezione sifilitica del fegato*: anche questa può accompagnarsi a febbre a tipo etico, ma il fegato ha caratteri di superficie diversi che nell'ascesso (gomme) e si modifica con cura antisifilitica;

c) *colla pleurite purulenta basilare destra*: in questo caso oltre al commemorativo denotante la flogosi pleurale deve tener presente che: 1°) la linea d'ottusità è a massima elevazione posteriormente; 2°) che la linea stessa ha andamento con concavità superiore, e non inferiore come nell'ascesso epatico; 3°) che sulla zona di ottusità il murmure vescicolare è diminuito; 4°) che la linea di ottusità superiore è immobile col respiro. Però occorrerà spesso fare la puntura a scopo diagnostico.

d) *coll'ascesso subfrenico*: in questo si nota scomparsa della linea costo-diaframmatica e proiezione in basso del margine epatico inferiore. Però anche in questo caso la puntura a scopo diagnostico è quasi sempre necessaria;

e) *colla ciste da echinococco*: in questo caso il malato affermerà di avere veduto svilupparsi con lentezza e senza dolore una tumefazione al fegato, il quale si presenterà con intumescenze globose ed elastiche capaci di dar origine al fremito idatideo. Il fegato di solito è deformato. Una puntura permetterà di assodare il diagnostico. L'esame del sangue, in questo caso, rivelerà eosinofilia.

Terapia. — Bisogna distinguere se si tratta di ascesso amebico o bacillare. Nel primo caso non occorrerà sempre come prima, ricorrere all'atto operatorio. Vi sono osservatori che affermano di avere veduto intervenire la guarigione in soggetti dissenterici e presentanti

i segni dell'ascesso epatico coll'uso delle iniezioni di cloridrato di emetina (Chauffard). Il più spesso occorrerà intervenire chirurgicamente ma non più coi processi lenti (Récamier, Graves) sebbene con processi rapidi (Gambaj, Dutrouleau, Stromejer-Little, Fontan). Per la tecnica vedi i Trattati speciali di chirurgia addominale.

Appena compiuto l'atto operativo bisognerà subito fare le iniezioni di cloridrato di emetina, la cicatrizzazione avverrà in brevissimo tempo (Chauffard, Rogers, Dopter).

Se l'ascesso epatico si fosse aperto nella pleura nel polmone, ecc., bisognerà istituire subito il trattamento coll'emetina e se ne avranno immediati benefici effetti (Chauffard, Baur, Plisson, Dopter, Maurer, Tuffier, Morestin, Spittel).

CAPITOLO VIII.

Infezioni da Protozoi flagellati. Enameba.

Malaria dei paesi caldi.

(*Malaria tropicale*).

Nei paesi caldi domina quasi esclusivamente quella forma clinica di infezione malarica detta tropicale, che va presso di noi col nome di febbre bidua (Baccelli) od estivo-autunnale (Marchiafava e Bignami) o subterzana o maligna (Malariologi inglesi e tedeschi).

[Quanto alla identità della febbre estivo-autunnale colla tropicale per noi non corre alcun dubbio che ciò sia tanto dal punto di vista etiologico che da quello puramente clinico. In Libia abbiamo esaminato il sangue di centinaia di beduini malarici provenienti dalle provincie estreme della regione e da quelle prossime al lago Tschad (Tropici) e trovato il parassita identico a quello della nostra febbre estivo-autunnale e un quadro clinico pure identico. Il tipo era terzano in tutti nel primo apparire della infezione eppoi nelle recidive si osservava il subterzano, il quotidiano e l'irregolare. Raro assai il reperto del parassita nel sangue periferico; frequenti le semilune in periodo apiretico. Identiche le lesioni del sangue; piccole e grosse forme anulari endoglobulari, in pochissimi esempi due, tre parassiti in uno stesso globulo].

Noi descriveremo in succinto questo tipo di malaria perchè è largamente illustrato in tutti i Trattati di medicina interna usati in Italia.

Etiologia. — La febbre bidua, o subterzana maligna, od estivo-autunnale è data da un'enameba speciale: l'*Em. immaculata* o *falcipara* che ha queste caratteristiche di fronte all'enameba della terzana e della quartana benigna: 1° di presentare forme di divisione nel san-

gue periferico, solo di rado ed in casi gravissimi, mentre assai di frequente nei capillari degli organi interni; 2° di mostrare forme semilunari dei gameti, fini forme anulari endoglobulari e multipla infezione del globulo rosso (Vedi Tav. I^a).

[Stephens ha di recente descritto un parassita trovato in un bambino nativo dell'India e nel quale avrebbe constatato: 1°) che possiede una notevole attività ameboide; 2°) che la cromatina del nucleo è assai abbondante ed irregolarmente distribuita; 3°) che i gametociti presentano particolari apparenze. Per tale differenziazione dal *Pl. falciparum* propone di chiamarlo *Pl. pertense*. Però Balfour e Wenyon lo hanno trovato in casi di subterzana tropicale (Africa Occidentale - Bagdad) nei quali la sindrome clinica non presentava nulla di diverso dalla ordinaria. Essi ritengono che prima di concludere siano necessari nuovi e più ampi studi sul ciclo di sviluppo del parassita. Craig si associa a Balfour e Wenyon in questa veduta, ed è propenso a ritenerlo una varietà del *Pl. vivax*].

Sintomatologia. — La sindrome è caratterizzata essenzialmente dalla febbre la quale non si presenta colla regolarità pressochè costante della terzana e della quartana, benigne o primaverili.

Il tipo terzano puro non si osserva che nelle infezioni primitive, in quelle recidivanti si altera e diviene irregolare. Nel tipo terzano

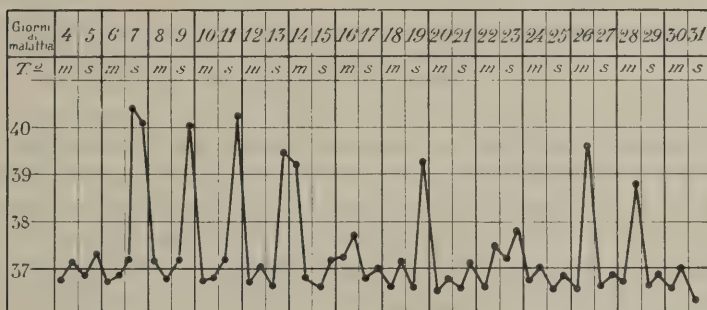


Fig. 23. — Tracciato di una malaria tropicale (Tripoli, osserv. person.)

abbiamo un giorno di apiressia, però siccome si hanno dopo breve tempo accessi subentranti o posticipanti, la regolarità della curva febbrile presto si modifica e non si ha più netto e completo il giorno di apiressia, e può avvenire o di vederlo abbreviato ed anche scomparso, così che il tipo può apparire quotidiano (terzana doppia) o sub-continuo (Baccelli).

Il periodo prodromico è caratterizzato, di regola, da dolori molesti al dorso ed agli arti, o da senso di malessere notevole e da stanchezza veramente grande, però questi sintomi possono essere anche lievi. In questo periodo un lieve innalzamento della temperatura è solo accertabile a mezzo del termometro. La febbre si innalza con un

brivido che non è sempre molto intenso come nella febbre intermittente, e qualche volta può mancare. Di solito l'inizio avviene verso il mezzogiorno. L'elevazione raggiunge o sorpassa i 40° e nelle forme terzane s'abbassa alla norma entro 12 ore; oppure rimette di 2-1 ½ gradi.

Sono *sintomi satelliti* i seguenti: 1° dal *lato dell'apparato digerente*: nausea, talvolta vomito e lievi disturbi diarroici dell'intestino; 2° dal *lato del sistema nervoso*: cefalea più o meno intensa specie nelle ore notturne. Alle volte, nelle forme tendenti alla perniciosa, confusione mentale, delirio ed altri gravi fenomeni nervosi; 3° la tumefazione rapida della *milza* e del *fegato* che possono essere sede di dolori spontanei.

L'accesso febbrile si dilegua più o meno lentamente con profuso sudore, ma non in tutti i casi. L'elevazione si compie in un tempo più lungo che nella terzana benigna. Se si ricerca il parassita nel sangue periferico nel periodo prodromico non si riscontra affatto; solo nel fastigio febbrile si possono vedere le cosiddette *forme anulari* entro i globuli rossi. Nel periodo di apiressia si possono vedere *forme anulari grosse* nel sangue periferico, ma esse scompaiono quando la temperatura nuovamente s'innalza e vanno a completare lo sviluppo nei vasi capillari del midollo osseo e del cervello. Col declinare della temperatura si possono osservare nuovamente nelle emazie del sangue periferico i così detti *piccoli anelli tropicali* aumentati di volume e con contorno scuro (pigmento). In fase *apiretica* compariscono le semilune (Meyer).

Anatomia patologica. — Il reperto macroscopico più evidente è la colorazione scura (fino a divenire nera) del cervello, della milza, del fegato e del tessuto adiposo, prodotta dal deposito di pigmento malarico che si trova, di regola, nell'interno dei parassiti, nei leucociti, nelle pareti vasali e negli organi emopoietici. Secondo Baccelli deriva dall'emoglobina e rappresenta il prodotto del metabolismo del parassita (ematina).

Nel *cervello* nelle sezioni microscopiche spiccano per il colorito scuro i capillari ripieni di parassiti e leucociti pigmentiferi (Marchiava e Bignami). Qua e colà circoscritte emorragie sono presenti insieme ad una iperemia generale dell'organo.

La *milza* raggiunge dimensioni notevolissime. Il volume e la consistenza sono tanto maggiori quanto più a lungo è durata la malattia e più gravi furono i suoi colpi. Nelle forme recenti essa è tumefatta lievemente, e molle; la sua polpa è scura e talvolta nera. Le lacune spleniche sono distese e turgide di sangue, i cordoni della polpa tumefatti. Per i successivi attacchi si determina una iperplasia dei diversi tessuti della milza per cui essa ingrossa e si fa consistente. Nel succo splenico si trovano parassiti, cellule globulifere con parassiti e pigmento.

Il *fegato* presenta di solito un lieve aumento: la sua consistenza è di poco e non sempre aumentata. Il colore è simile a quello della cioccolata (Mayer). Nelle fini sezioni si vedono entro i vasi capillari numerosi macrofagi ripieni di parassiti e di pigmento. Nelle cellule epatiche non si incontra pigmento malarico, ma granuli di bile e di emosiderina. Taluna di esse può presentare degenerazione grassa o tumefazione torbida. Nel *rene* talvolta si ha eguale reperto cellulare.

Diagnosi differenziale. — La sindrome è di per sè rilevatrice. Ma in taluni esempi, mancando nel sangue il parassita, l'equivoco è possibile: a) *con una febbre suppurativa*: però questa presenta un tipo quotidiano spesso regolare, milza mai molto ingrandita, nè, di solito, fegato tumefatto; inoltre l'esame del sangue rivela una leucocitosi che ha un grande valore diagnostico (ai tropici conviene tener presente che sono facili gli ascessi epatici dissenterici coi quali si può equivocare la malattia); b) *colla febbre melitense a tipo maligno*: il quadro clinico è molto simile a quello della malaria maligna però la milza non appare molto ingrandita e la febbre ha un tipo più regolare. Inoltre l'esame dell'apparato respiratorio può svelare la presenza di fatti infiammatori dei bronchi o dei polmoni ed è positiva la siero-reazione di Wright.

Prognosi. — Riservata specie se non viene subito trattata col chinino data la sua tendenza alla perniciosità.

Profilassi. — Deve essere fatta col chinino in periodo epidemico (40 ctgr. pro die a giorni alterni negli adulti e 20 per i bambini). Inoltre va messa in opera la lotta all'anofele distruggendolo nelle acque stagnanti (petrolizzazione) e negli ambienti. La profilassi meccanica (reticelle alle finestre, porte) deve essere rigorosa.

Terapia. — Le iniezioni endovenose di chinino secondo la formula di Baccelli dovrebbero essere fatte *sempre ed in ogni caso*. I medici tropicalisti hanno cominciato a praticarle ampiamente nelle regioni di malaria grave dell'Africa, dell'Asia e dell'America. Ove ciò non sia possibile si debbono praticare le iniezioni sottocutanee od endomuscolari di uretanchinino (Gaglio), oppure dare il chinino per os. La quantità non deve essere inferiore al grammo *pro die*. Giemsa e Werner hanno proposto derivati della chinina, l'optochin (Ascoli M., Coniglio). Il salvarsan e neosalvarsan costituiscono un rimedio assai efficace.

BIBLIOGRAFIA.

G. Baccelli. *Malaria*, Lezioni cliniche, 1873. — Marchiafava e Bignami. *Infezione malarica*, Milano, Tipogr. Vallardi. Confronta inoltre: Atti della Società italiana per lo studio della Malaria (A. Celli). *Malaria* (giornale internazionale edito dal Mense, 2 anni). *Malaria e malattie dei paesi caldi* (giornale

edito da Gabbi U., anni 1910-1915). *La propaganda antimalarica* (edita dal prof. Cacace, anni 1911-1915). « *Tropical diseases Bulletin* » (Trop. Dis. Bureau Imperial Institute, edito da G. A. Bagshave. Londra, anni 1912-13-14-15). — Dionisi. *Malaria*. (Trattato di Parasitologia. Vallardi, Milano, 1914). — J. W. Stephens. *A new malaria parasite in man* (Ann. Trop. Med. a. Parasitology, 1914, apr. 21, vol. 8, n. 1). — A. Balfour e C. M. Wenyon. *The so-called Plasmodium tenue* (Stephens). Journ. Trop. Med. and Hygiene, 1914, dec. 1, vol. 17, n. 23). F. C. Craig. *New varieties and species of Malaria Plasmodia* (Journ. of Parasit.). 1914, dec., vol. I, n. 2). A. Celli. *La malaria*, 1906.

Appendice: Malaria perniciosa.

Clinica. — In taluni individui nel corso di una malaria grave a tipo estivo-autunnale, possono prodursi quadri clinici di una gravità estrema ed a sindrome differenti.

Queste forme di malaria perniciosa furono dal Torti e dal Baccelli divise in *solitarie* e *comitate*.

Le solitarie o *subcontinue* furono, a seconda del sintomo o della sindrome predominante, divise in: gastrica, itterica o biliosa, tifoide, pneumoniaca, emoglobinurica.

Le *comitate* a seconda del tipo febbrile in: intermittenti, larvate subcontinue; a seconda del sintomo dominante in: a) *perniciose a sintomi cerebrospinali* (apoplettica, comatosa, letargica, delirante, convulsiva, eclamptica, emiplegica, afasica, bulbare, ecc.); b) *perniciose con sintomi di algidità* (colèrica, dissenterica, diaforetica, cardialgica ecc.); b) *perniciose a sintomi toracici* (polmonite, bronchite, asma, ecc.); d) *perniciose a sintomi emorragici* (emottoiche, metrorragiche ecc.); e) *perniciose larvate* (soporosa, ecc.).

Il lettore troverà nei Manuali comuni di Medicina Interna la esposizione dottrinale di queste varie forme di perniciose. Noi ci limitiamo qui solo ad esporre la patogenesi e la cura che hanno avuto in questi ultimi tempi, dei notevoli contributi.

Patogenesi. — La Clinica, ad opera di Torti, aveva dimostrato che la perniciosità:

a) trae origine ed espressione da una particolare accentuazione di un sintomo dell'infezione malarica;

b) che il sintomo, eccezionalmente grave, nasce dall'organo o sistema organico sul quale appare rendersi più intensa e quindi più nefasta l'influenza morbigena del parassita;

c) che il sintomo minacciante di vita o mortale, *pernicioso*, si osserva con estrema rarità nelle forme miti o primaverili (terzana e quartana), mentre invece è frequente nelle estivo-autunnali (tropicali).

Dopo di lui, circa 40 anni or sono, Baccelli aggiunse alle verità del Torti queste altre, e cioè:

a) che la perniciosità dell'infezione malarica è in ragione diretta della causa inficente, ed in ragione composta della causa e dell'individuo;

b) che più che la potenza causale lesiva, è la resistenza vitale dei colpiti che determina la *variante* degli effetti di quella;

c) che la resistenza organica minorata in *toto* per qualsiasi causa, rende più esposti alla infezione malarica e quindi alla perniciosità;

d) che la debolezza speciale di un organo o di un apparato rende in questo più facile la localizzazione della maggiore azione della potenza nociva (forme comitate);

e) che, quindi, le perniciose comitate sono dovute a predisposizione degli organi od apparecchi dai quali emana il sistema pernicioso; le subcontinue perniciose sono dovute all'intensità della causa che agisce sull'organismo intero.

Gli elementi quindi che concorrono a determinare il carattere di perniciosità sarebbero il parassita da un lato nella sua virulenza, e l'organismo umano dall'altro minorato nella resistenza in *toto* od in qualche sua parte. Ma quale è la importanza specifica di ognuno dei due elementi dai quali si genera la perniciosità? Vediamola separatamente nei suoi due elementi: il parassita e l'organismo umano.

Rispetto al parassita si ritiene che solo quello della estivo-autunnale possa essere fattore di perniciosità. Però nel volgere di questi ultimi venti anni nei quali il riconoscimento del parassita ha in parte servito di guida alla diagnosi, delle febbri terzane e quartane divenute perniciose non ne sono mancate. (Craig, French, Binot, Crespín, Billet, Thiroux, Ewing, Hunt, Ficacci, Fenner, Daederick). Non sarebbe del resto nè comprensibile, nè possibile il negare che un determinato parassita non possa trovare nelle condizioni d'ambiente (calore soprattutto) nel quale vive, negli ospiti nei quali compie in parte le sue funzioni riproduttive, *variabilità di virulenza*, dalla quale, come è generalmente ammesso, trae in parte origine la varietà dei quadri clinici delle malattie infettive.

La perniciosità sarebbe però principalmente l'esponente di uno speciale parassita: la *Laverania*. Ma ciò solo per la eccezionale virulenza sua, od anche dal trovarsi in gran numero nel sangue? La legge di Golgi che il numero dei parassiti possa determinare la gravità dell'attacco è stata generalmente accolta. Infatti quando per errato giudizio diagnostico, o per altra causa, non si pratica la cura chininica, o la si fa lieve, la infezione malarica può assumere il carattere di perniciosità. Ed in questo caso due ipotesi si possono ammettere: o le prime elevazioni febbrili (ed i sintomi collaterali) hanno infralita la resistenza organica dei colpiti così che da questa può trarre alimento la manifestazione di gravità dell'infezione ciò che è poco probabile, o la mancanza della cura facilita la moltiplicazione dei germi, e dal loro *numero* può avere quindi origine il quadro della malignità e della perniciosità che ne è il massimo esponente. Ora nessun dubbio che il parassita libero di moltiplicarsi produca una copia sempre crescente di tossine donde la crescente gravità e la conseguente perniciosità del quadro clinico.

Quanto all'altro elemento « fattore personale » esso può essere rappresentato o *dall'intero organismo per sè - razza - o dalla debole resistenza organica del colpito, congenita od acquisita (malattie) o, dalla lesione isolata di un organo*. Nel primo riguardo la grande mortalità per malaria delle razze tropicali ne è prova. Anche il fatto messo in evidenza dai Tropicalisti che gli Europei che vanno nelle regioni tropicali sono facilmente colpiti da malaria, che si può rendere, se non curata rapidamente, pernicioso, trova ragionevole spiegazione nel fatto che per il clima, per le nuove abitudini di vita, per il nuovo regime di vitto ecc., la loro resistenza viene indubbiamente minorata. È noto, poi, che gli individui usciti malconci da una grave malattia, andando ad abitare in un ambiente malarico, possono facilmente cadere colpiti dalla infezione in discorso e che nei soggetti malarici la recidiva insorge per tutte ed in tutte quelle condizioni che infraliscono la resistenza organica.

Quanto alla lesione isolata di un viscere, l'anatomia patologica ha dimostrato che nei soggetti morti di pernicioso ciò si verifica. La spiegazione? Complessa. Prima va notata questa: la costanza cioè della nozione anamnesticca che il viscere dal quale muove il sintomo pernicioso ha presentato prima segni di lesa funzione. Poi la frequenza del reperto di lesioni vasali negli organi nei quali si osserva l'accumulo dei parassiti. Si tratta di una lesione, di solito, minima che determina un restringimento del lume vasale, ed alle volte tale da favorire dei circoscritti stravasi emorragici (Blanc, Ziemann, Lafora, Kaufmann, Marchiafava, Bignami ed altri). Traumi al capo in epoca di poco precedente la infezione malarica costituiscono una condizione predisponente alla perniciosità (Hertz). Nei casi nei quali il sintomo pernicioso muove dal tratto alimentare, la esistenza di lesioni vasali non ha avuto una larga base dimostrativa, mentre invece la nozione anamnesticca di precedenti disturbi è pressochè costante. Ma non è da ciò legittimo inferire che là dove il sintoma da lesa funzione si genera, vi sia un turbamento di circolo? *Ubi stimulus ibi fluxus!*

Alcuni pensano che alla lesione vasale possa andare associata una particolarità biologica e strutturale del parassita malarico. Secondo Mannaberg l'accumulo di esso nei vasi dipenderebbe dall'esistenza di una sostanza agglutinante per la quale si arresta entro di essi. Ma allora viene spontanea la domanda: perchè questo arresto per agglutinamento non avviene dovunque langue, per legge fisica, il circolo, epper ciò tanto nel sangue periferico, come nei visceri molto vascolarizzati? E se qui i parassiti si incontrano in copia perchè vi sono le condizioni fisiche di lentezza del circolo, perchè questi organi non danno un costante contributo sintomatico alla sindrome della pernicioso? Si dovrebbe pensare alla varia quantità di sostanza adesiva nei vari casi? Ma questo sarebbe allungare il filo di un'ipotesi che è di per sè stesso debolissimo! E del resto fu essa mai isolata? Perchè si deve ammetterne la presenza solo nei casi di pernicioso?

Una nuova ipotesi è stata, di recente, nel passato anno, espressa da colui che ci ha insegnato a coltivare i parassiti malarici, dal Bass. Come è noto lo sviluppo di questi non può avvenire *in vitro* che con la presenza di globuli rossi. Nei mezzi colturali i parassiti asessuali crescono, si segmentano, dànno sviluppo a rosette le quali rompendosi dànno libertà a merozoiti, molti dei quali entrano nelle emazie con cui vengono in contatto. Bass ritiene che *in vivo* il parassita possa passare da globulo rosso a globulo rosso solamente quando uno di questi venga in diretto contatto con un altro contenente un parassita in segmentazione. E perciò solamente quando si verifica l'opportunità dell'uscita dei merozoiti dalla cellula parassitifera. Ora ritiene il Bass che la *consistenza* del parassita malarico sia maggiore di quella del globulo rosso e che perciò non possa come questo, la cui cedevolezza è grande, passare facilmente attraverso ai capillari specialmente in quelle parti dove la corrente è più debole e dove viene ad essere prodotta una lieve stenosi dai nuclei sporgenti delle cellule endoteliali». Quando questo arresto, questa specie di acquartieramento si verifica, alcune emazie vengono spinte in contatto di quelle ferme e se ciò avviene con forme che hanno parassiti in segmentazione, allora uno o più merozoiti passano nelle emazie sane.

Chiaro appare da quanto ritiene il Bass che concorrono certamente due condizioni a determinare il quadro morboso locale: una lieve lesione vasale con accumulo dei parassiti e la loro attiva penetrazione nei globuli rossi in posto. Marchiafava, in uno studio recente sulla malaria perniciosa, ha affermato d'aver osservato delle varicosità nei capillari cerebrali dove si aveva una vera e propria stasi globulare. D'onde la dilatazione varicosa? Da lesione locale facilitata da stenosi in vasi dei quali quei capillari sono tributari. Dalla varice alla rottura è breve il passo e le emorragie puntiformi in conseguenza. Ora in uno studio su questo argomento Lafora ha dimostrato:

1°) che le pareti dei vasi erano marcatamente degenerate (d'onde rotture ed emorragie);

2°) che il tessuto nervoso contiguo presentava lesione delle cellule nervose e delle fibre (fibrolisi).

Riassumendo: la perniciosità trae quindi origine:

1°) *dalla virulenza del parassita della estivo-autunnale* quasi esclusivamente (e dal suo numero).

2°) *dalla sua localizzazione od acquartieramento nei vasi capillari di determinati organi*: localizzazione che ha base in modificazioni dinamiche (vaso-dilatazione) ad opera del parassita, o materiali (lesioni delle pareti) del lume vasale che determinano lentezza od arresto di circolo (stasi) dal quale viene facilitata la moltiplicazione dei parassiti, la loro liberazione dalle emazie e con essa il versamento di tossine nel tessuto ambiente e nella corrente nel sangue.

Cura. — Primo precetto è che il medicamento che annienta il parassita gli arrivi rapidissimamente in contatto. Secondo: che a parassita virulento conviene opporre una rilevante quantità di chinina e che dei vari preparati deve essere scelto quello a più potente azione parassitocida. Terzo: che questo si deve introdurre nell'organismo colpito per la via più rapida perchè il parassita sia prontamente attaccato e distrutto.

Quanto alla quantità del chinino i tropicalisti inglesi ed americani salgono a dosi quotidiane che noi riterremmo inverosimili: fino a gr. 5 nelle 24 ore. Essi seguono il precetto di Homen che nella malaria perniziosa bisogna essere prodighi col chinino. Con tre grammi in media il parassita può essere paralizzato completamente. Quale preparato? Questo è in rapporto alla via da scegliere per somministrarlo. Se vi è imminente pericolo di vita e se il parassita è nel sangue nessun dubbio che si scelga la via endovenosa additata da Guido Baccelli e *che oggi viene adoperata con grande fiducia dai medici inglesi ed americani* usando l'idroclorato di chinino secondo la formula di Baccelli.

Altre vie sono: la sottocutanea o la endomuscolare. Indubbiamente anche per queste il chinino può giungere rapidamente in contatto col parassita. Il metodo orale è solo controindicato nelle forme perniciose con sintomi del tubo digerente. Nelle forme cerebrali spesso non si può somministrare. Inoltre l'assorbimento del chinino è più lento.

Occorre poi pensare al *fattore personale*: rimuovendo la stasi che è così feconda di danni! Assieme alla iniezione del chinino si deve usare un tonico cardiaco, od altro mezzo capace di elevare la pressione arteriosa. Solo Castellani consiglia di praticare iniezioni di etere subito dopo quella del chinino e dovrebbe questa essere regola abituale se nell'attacco pernicioso vi è abbassamento notevole della pressione arteriosa?

In recentissimi tempi due proposte si sono fatte: l'una del Kaufmann di iniettare il chinino con ipodermoclisi e l'altra del Rogers di praticare la fleboclisi con rilevante quantità di soluzione fisiologica cui si è aggiunto il chinino.

APPENDICE II: Febbre emoglobinurica.

Definizione. — La febbre emoglobinurica è una malattia acuta caratterizzata da febbre, vomito bilioso, itterizia ed ematuria, ad esito talvolta mortale.

Storia. — Le prime nozioni intorno alla malattia si hanno nella seconda metà del secolo scorso ad opera di Dutrouleau, Béranger-Féraud, Corre e Le Roy-Méricourt che la osservarono al Madagascar, nelle Indie Occidentali e nella Guinea.

In Italia venne studiata particolarmente da Tomaselli, Marchiava, Celli, Bastianelli e Bignami, Montoro ed altri; in Grecia da Cardamatis;

nei possedimenti tropicali inglesi da Manson, Thayer, Stephens, ecc. e nei tedeschi da Plehn, Koch, Thayer e parecchi altri.

Distribuzione geografica. — La malattia fu trovata:

1°) in *Europa*: Russia, Grecia, Italia (Sicilia, Sardegna, Lazio) Turchia.

2°) in *Africa*: Coste Occidentali, Delta del Niger e del Gambia, Congo, Sierra Leone, Cameroon, Nigeria, Costa d'Oro, Africa Orientale (britannica, tedesca e portoghese), Stato libero del Congo, Uganda, Somalia, Sudan, Egitto, Algeria, Madagascar, isola Maurizio, Riunione e Comoro.

3°) in *America*: a) *America del Nord*: Virginia, Carolina (Nord e Sud) Florida, Luisiana, Texas, Arkansas, Alabama, Mississippi, Tennessee, Georgia; b) *America centrale*: Honduras, Nicaragua, Costa Rica, ecc.; c) *America del Sud*: Venezuela, Guiana, Argentina e Brasile (Indie occidentali: Cuba, Martinica, Guadalupa e Trinidad).

4°) in *Asia*: Asia Minore India (Madras, Punjab, Assam, Burma) Malay, Siam, Cocincina e China del Sud, Indie orientali (Sumatra, Giava, Celebes, Nuova Guinea ecc.) Giappone (Formosa).

Da questo sommario della distribuzione geografica appare che la febbre emoglobinurica è presente in quasi tutti i paesi dove la malaria grave regna endemica. Si incontra quindi nelle regioni calde e paludose e si osserva specialmente, come la malaria grave, nei mesi di estate e di autunno, a forma endemica. Però furono anche descritte vere epidemie da Masterman (Yaffa) Plehn e Sambon. La sua frequenza varia con le varie regioni. Per addurre due estremi ricorderemo che mentre Doering vide a Cameroon in 9 mesi 40 casi di febbre emoglobinurica, a Porto Empedocle (Sicilia) Moscato ne vide 17 in 12 anni!

Anche nel Lazio si è osservata la febbre emoglobinurica sempre nei mesi d'estate o nei primi dell'autunno, ed in Sicilia e Sardegna specialmente là dove la malaria è grave.

Etiologia. — La causa della febbre emoglobinurica è ancora ignota. Hanno avuto varia fortuna le dottrine seguenti:

I. *Malaria*. — Stephens, Plehn, Mannaberg, Marchiafava, Bignami, Bastianelli ed altri molti ritengono che la F. E. sia in stretto rapporto colla malaria; a) per la loro identica distribuzione geografica; b) per la presenza in larghe proporzioni del parassita malarico nel sangue degli emoglobinurici; c) perchè la malattia colpisce a grande prevalenza individui malarici od ex-malarici; d) perchè si osserva in coloro che vanno ad abitare regioni malariche; e) perchè può guarire col chinino.

Ma si è fatto osservare: a) che non esiste F. E. in talune contrade con malaria grave; b) che è enorme la sproporzione della frequenza sua con quella della malaria; c) che essa è limitata ad aree molto piccole di una regione malarica (villaggi); d) che può comparire d'improvviso in una

località dove la malaria da anni ed anni inferiva; *e*) che la sua curva termica non ha periodicità; *f*) che casi di essa si sono osservati in individui non malarici, nè provenienti da località malarica; *g*) che in parecchi casi non si trovarono parassiti nel sangue, nè nella milza (Manson, Sambon, Daniels ecc.); *h*) che essa si osservò in soggetti appena al loro arrivo in una località malarica.

II. *Chininica*. — Veratas in Grecia (1858), Florestano (1865) e Tomaselli (1874) in Italia hanno ritenuto che la F. E. si sviluppi solo in quegli individui, malarici antichi o recenti, che presentano una speciale suscettibilità al chinino (spesso ereditaria).

Ma si è osservato: *a*) che la malattia è circoscritta a piccole aree, mentre il chinino è preso in tutto il mondo; *b*) che il chinino in piccole dosi riesce in molti casi a guarirla; *c*) che non esiste rapporto proporzionale tra quantità di chinino ed emoglobinuria; *d*) che la malattia è comparsa in individui che non hanno preso chinino; *e*) che i globuli rossi degli emoglobinurici hanno la stessa resistenza al chinino di quelli degli individui sani.

III. *Specificica*. — Manson, Sambon, Blanchard, Leishman pensano che la malattia sia prodotta da un germe sui generis. Per Sambon e Craig un piroplasma; per Leishman i *Clamidozoi*. Questo osservatore avrebbe trovato entro dei mononucleati grandi dei granuli a varie dimensioni di apparenza omogenea, con contorno di solito circolare, e che si colorano fortemente in rosso. Non furono veduti nè nelle cellule polinucleate, nè nelle eosinofile. In queste « inclusioni cellulari » i granuli non sarebbero nè frammenti di globuli rossi, nè i corrispondenti alle granulazioni azzurrofile o ialine di Ehrlich. Leishman pensa che possano essere clamidozoi in fase di sviluppo. Castellani ha constatato che queste cellule di Leishman presentano due tipi: tipo *A*, cioè quelle con corpi simili ai clamidozoi, che furono trovate in malattie diverse (uretrite cronica ecc.) e nelle cellule epiteliali della bocca; tipo *B*, cioè con granuli più o meno colorati in azzurro dal Giemsa che si presentano di forma ovale, o rotonda od a pera. Questi granuli sarebbero probabilmente frammenti di globuli rossi degenerati. Sono presenti in molte malattie: pian, lichen, psoriasis.

Schilling-Torgau, Balfour ed altri hanno oppugnato le vedute di Leishman e dimostrato che queste « inclusioni cellulari » non sono che leucociti a granulazioni basofile. Wenyon e Low pensano che si tratti di residui di normoblasti. Si trovano anche nel Kala-azar, Filariosi, Malaria del sonno e Malaria.

Altre teorie sarebbero le seguenti: 1° *emolitica*: nei soggetti ripetutamente attaccati dalla malaria si formerebbe una emolisina che distruggerebbe le emazie. Ma nel siero degli emoglobinurici essa non fu trovata. Ross avrebbe trovato invece un antiemolisina!; 2° *anafilattica*. Secondo Cardamatis la febbre emoglobinurica sarebbe l'esponente di una vera

anafilassi. Ma il quadro di essa è diverso sotto molteplici aspetti da quello dell'anafilassi. La ipotesi non ha avuto sino a qui dei sostenitori di qualche valore.

Cause predisponenti. — La malattia colpisce individui di tutte le età, ma prevalentemente gli adulti, specie quelli che hanno poca resistenza organica. Quanto al sesso, i maschi sono più colpiti delle femmine (da 3:1 nei climi temperati; da 15:1 nei tropicali (Daniels). Fra le cause sono ancora da segnalare: 1°) i precedenti *attacchi di emoglobinuria*; 2°) una speciale *idiosincrasia* degli individui colpiti sia congenita che familiare e determinata da altre malattie precedentemente sofferte (malaria, sifilide); 3°) l'*altitudine*: in regioni situate sopra 3000 piedi sul livello del mare la malattia è rara; 4°) la *professione*: guardiani, operai di ferrovie, giardinieri ecc., vi sono più predisposti.

Cause occasionali. Vanno annoverate le seguenti: 1°) gli eccessi venerei ed alcoolici; 2°) l'esposizione al freddo od al calore eccessivo; 3°) i traumatismi (cadute, ferite); 4°) la precedente od attuale infezione sifilitica; 5°) la malaria pregressa.

Sintomatologia. — *A) Periodo di incubazione.* — Ne è sconosciuta la durata e le osservazioni di Scott in Africa che additerebbero una grande variabilità nel periodo di incubazione non sembrano avere un sicuro appoggio, ma Domina ancora in questo campo una grande incertezza, conforme alle affermazioni di Manson.

B) Periodo dei sintomi manifesti. — Attacco febbrile. — L'individuo che viene colpito dalla malattia è bruscamente sorpreso da un brivido intenso di freddo cui segue una manifesta e rapida elevazione della temperatura così da raggiungere i 40° e più. Nel tempo istesso o subito dopo appaiono cefalea intensa e dolori ai lombi ed agli arti: all'epigastrio si manifesta una sofferenza penosa cui segue nausea e vomito alimentare prima e bilioso poi: dopo poche ore l'urina emessa è rosso-scura per sangue e la sclerotica e la cute ingiallano per itterizia. Il malato è agitato, ansioso, e sulla sua fisionomia si traduce la gravità del male che l'ha colpito. Il polso ed il respiro presentano una frequenza proporzionale all'altezza della temperatura: talvolta però vi è tachicardia.

Questo quadro si dilegua in un tempo più o meno rapido nella forma benigna della malattia: la febbre cade, il vomito cessa, l'urina schiarisce, il giallo della cute svanisce dopo uno o due giorni, ed il malato riprende vigore.

Nei casi gravi la sindrome si complica: alla febbre, al vomito, all'ematuria ed all'ittero che sono i quattro segni cardinali dell'affezione se ne aggiungono altri nel tempo stesso che quelli si rendono più complessi e più gravi.

Rileviamo qui più in esteso i sintomi che hanno predominio assoluto e poi quelli dai quali la sindrome riceve il suo completamento.

Febbre. — La temperatura diviene assai raramente iperpiretica, come pure molto raramente rimane normale o la supera di pochi decimi (Baldwin Sale). Di solito in poche ore essa raggiunge il suo fastigio per discendere quindi alla norma. Si possono osservare i tipi seguenti: intermittente, sub-continuo, irregolare. La periodicità secondo Marchiafava e Bignami è un segno della febbre emoglobinurica. La durata della febbre varia da poche ore a parecchi giorni. Nella forma subcontinua le elevazioni possono essere precedute da brividi. Un fatto molto importante da segnalare è la febbre post-emoglobinurica. In taluni esempi l'emoglobinuria cessa, ma la temperatura continua per un periodo di tempo che varia da 8 fino a 42 giorni (Howard, Daederick, Brehm e Banks) ed essa di solito, si presenta più alta di quella del periodo emoglobinurico. La chinina non esercita alcuna influenza. Durante il suo decorso possono tratto tratto comparire piccole *poussées* di emoglobinuria. Un caso di elevazione post-mortem venne illustrato da Schilling.

Emoglobinuria. — Poche ore dopo l'attacco l'urina già nera tende a schiarire. La quantità diminuisce col primo attacco e maggiormente, fino all'anuria o quasi, nei successivi: in questi casi appariscono dolori acuti ai lombi. La diminuzione quasi all'anuria può durare qualche giorno senza provocare segni allarmanti e poi può riprendere (dopo cinque giorni: Daederick), ma di solito al secondo o terzo giorno il quadro clinico rapidamente si aggrava coi segni dell'uremia e finisce con la morte. Casi di eccezionale durata dell'anuria furono osservati da Plehn (12 giorni dall'attacco) e da Kudicke (13 giorni). Il colore dell'urina varia dal rosso chiaro al nero caffè: la spuma è rossastra, ma può essere verdognola se v'è bile. La sostanza colorante è metaemoglobina. La emoglobinuria può essere intermittente o continua.

La reazione dell'urina è, di solito, leggermente acida, ma può essere anche neutra od alcalina. La densità varia con la quantità. L'albmina che vi si contiene è proporzionale all'emoglobina: la quantità da $\frac{1}{2}$ -2 gr. per litro: solo eccezionalmente può osservarsi una quantità più rilevante. La bile non è mai presente, l'urobilinuria invece appare in quantità assai rilevante e secondo Christophers inizia prima dell'attacco febbrile. Giemsa e Schaumann hanno constatata in parecchi casi la presenza della chinina. L'urina contiene leucina e tirosina. Essa non ha azione litica sulle emazie (Marchoux). Il sedimento è costituito da detriti di globuli rossi, da qualche raro globulo rosso, da rari leucociti e da numerosissimi cilindri granulosi, da cellule renali e vescicali e cristalli di ematoidina. La minzione può avvenire a stille con lieve tenesmo e bruciore uretrale. Spesso l'infermo avverte una tensione dolorosa alle regioni renali.

Itterizia. — La colorazione gialla delle sclere e della cute appare già breve tempo dopo l'attacco e diventa pronunziata in seguito. Prurito raramente si osserva e così la comparsa di eruzioni erpetiche o di porpora.

Vomito. — È un sintoma dei primi ad apparire e con esso viene emesso prima il contenuto alimentare eventualmente presente nello stomaco, poi bile. Solo eccezionalmente è scuro o nero come il vomito della febbre gialla. Raro nei casi miti, frequente, incoercibile, estenuante nei casi gravi e gravissimi. È, di solito, preceduto da nausea e da senso di pena epigastrica ed è seguito da evacuazioni acquose (diarroiche) o mucose (dissenteriche) di colorito rossastro o giallastro, o bruno.

SANGUE. — Più fluido che normalmente, presenta un colore rosso-giallastro. Nel siero può essere presente la bile (colemia) e, di rado, la metaemoglobina. I globuli rossi dopo il primo attacco si riducono da 5 a 3,000,000; nei successivi la discesa si ha anche al disotto del milione: l'emoglobina discende al 50-25 % ed anche più. Non si notano che assai di rado macrociti, microciti e poichilociti ecc.

I leucociti nell'attacco febbrile aumentano: questa leucocitosi riguarda i polinucleati (90 %). Nell'apiressia invece v'è aumento dei leucociti mononucleati larghi. Possono essere presenti leucociti pigmentati. Il reperto del parassita malarico è raro. Le piastrine sono numerose.

La reazione del sangue è alcalina; la densità relativamente alta; isotonia bassa (Christophers e Stephens). Nulla sappiamo del potere emolitico e battericida del siero di sangue.

La sindrome collaterale riguarda:

A) *Sistema nervoso.* — Nell'attacco l'infermo accusa cefalea, dolori ai lombi ed agli arti e lo assale una irritabilità ed una irrequietudine notevole che in alcuni casi giunge al delirio. Nei successivi se l'urina diminuisce il quadro si modifica: la cefalea si fa più intensa e si determina uno stato di sopore e prostrazione che può giungere fino al coma. L'aspetto e la immobilità di questi infermi impressiona: il viso è giallognolo, smorto, le palpebre semichiusse, le labbra livide, l'immobilità profonda: solo il respiro dimostra che nel soggetto ancora palpita la vita.

Il quadro nei casi letali si complica e nel coma profondo possono esplodere delle convulsioni tonico-cloniche foriere di morte.

B) *Apparato digerente.* — L'anoressia è massima, la sete è inestinguibile e rappresenta uno dei maggiori tormenti dell'infermo. La lingua è sporca, arida, l'alito fetido. Alla nausea, al vomito, alla pena epigastrica si associa spesso un *singhiozzo* incoercibile che è segno di pessima prognosi.

Il ventre, sede di dolori, alle volte di vere coliche, si presenta spesso meteorico. Le evacuazioni possono essere diarroiche (più volte al dì) o dissenteriche (idem). Tale disordine è frequente e durevole.

Le feci sono poltacee o liquide e di colorito giallo-rossastro o nere ed assai fetenti.

La milza si presenta sempre aumentata di volume ed è sensibile alla palpazione.

Il fegato è pure aumentato di volume, ma non è dolente alla pressione.

C) *Apparato circolatorio*. — Il polso assai frequente, debole e compressibile e non in rapporto coll'elevazione della temperatura (tachicardia). Il cuore leggermente slargato rivela sovente un soffio sistolico specie alla punta ed alla polmonare.

D) *Apparato respiratorio*. — Il respiro è frequente e non proporzionale alla temperatura: negli attacchi gravi v'è dispnea, e nell'anuria può apparire il respiro di Cheyne-Stokes.

La tosse è presente solo quando si determinano fatti congestivi alle basi del polmone (ipostasi).

Esito. — Può avvenire la *guarigione* in una percentuale di casi dei quali diremo più avanti, oppure la *morte*. Le cause dell'esito letale sono complesse: o è intervenuta la soppressione pressochè completa della diuresi (e questo forse è il caso più frequente); o il vomito ed il singhiozzo incoercibile, impedendo l'alimentazione, determinano un rapido, progressivo esaurimento delle forze e della resistenza; o, forse per precedenti lesioni è avvenuta una degenerazione cardiaca o una trombosi del cuore che ha determinato la paralisi.

Complicanze. — Nel campo del sistema nervoso furono osservate convulsioni e paralisi (paraplegia); in quello dell'apparato digerente, dei veri attacchi dissenterici ed in qualche caso un consecutivo ascesso epatico, come pure una pancreatite; nell'apparecchio vascolare, porpora emorragica ed emorragie interne (retina); nell'apparato uropoietico, la *nefrite* che da alcuni messa in dubbio è invece dimostrata dalle alterazioni anatomiche.

Anatomia patologica. — In quasi tutti i casi di febbre emoglobinurica che finirono al tavolo anatomico si è veduto che le lesioni si alimentano da due sorgenti: dalla malaria pregressa e dalla sindrome emoglobinurica.

Astrazione fatta dalle prime, noi ci limiteremo ad illustrare in breve quelle che sono direttamente in connessione con la febbre emoglobinurica e seguiremo quanto hanno descritto Marchiafava e Bignami nel loro noto Trattato. Sono due i visceri essenzialmente colpiti: fegato e rene.

Fegato. — Aumentato di volume per congestione e per ricchezza di bile che, nella cistifellea turgida, appare scura e densa. Oltre le lesioni cellulari proprie alla malaria si riscontrano molte cellule ripiene di pigmento ocraceo o di granuli emoglobinici e la congestione dei capillari biliari pericellulari più manifesta nel centro del lobulo epatico intorno ai rami delle vene sopraepatiche. Le cellule epatiche sono in alcuni punti scomparse, non rimanendo che le cellule di Kupfer e la rete vascolare circostante; in altre presentano atrofia o degenerazione vacuolare, in altre zone ancora la cellula epatica è normale o nelle varie fasi di cariocinesi; repertorio questo che contrasta con quello che si osserva nelle perniciose malariche.

Rem. — Sono aumentati di volume e congesti. Al taglio, nei casi gravi, appaiono poco consistenti, edematosi, con colore giallognolo diffuso e nerastro nelle piramidi e raggi midollari (Bignami).

Le lesioni microscopiche non si trovano nei glomeruli (che solo talvolta presentano gli epiteli desquamati e sferule ialine, incolore, entro la capsula) ma nei tubuli contorti dove gli epiteli presentano rigonfiamento torbido e sfaldamento, od una vera *necrosi coagulativa*. Entro il loro lume si raccoglie un detrito amorfo finemente granuloso, oppure cilindri emoglobinici. Gli epiteli dei tubuli in questo secondo caso furono trovati ben conservati, un po' appiattiti con protoplasma un po' imbevuto di emoglobina o di granuli giallognoli. Nelle anse di Henle le quali, di solito, conservano normale il loro epitelio, si trovano cilindri a vario contenuto; granuli o blocchi di emoglobina; emoglobina ed elementi cellulari nucleati, sferule della grandezza dei globuli rossi, detriti emoglobinici o globuli rossi deformati; leucociti in copia (linfociti) imbevuti di emoglobina o pigmenti biliari, o cellule epiteliali imbevute di emoglobina. L'epitelio dei tubuli dei raggi midollari e delle piramidi non si presenta quasi affatto alterato; solo in alcuni punti « l'epitelio è sfaldato e confuso nel lume del tubulo con i blocchi di emoglobina » ed in questi punti i tubuli appaiono dilatati a saccoccia (Marchiafava e Bignami). Entro il loro lume si accolgono cilindri carichi di pigmento. E in alcune zone che i tubuli possono presentare « una evidente proliferazione dell'epitelio per cui si formano dei cingoli e delle semilune epiteliali addossate agli ammassi centrali pigmentati », e ciò più nei tubuli retti che nei contorti. Nel tessuto interstiziale nessuna lesione.

La milza presenta le note alterazioni che si incontrano nella malaria cronica. Oltre i globuli rossi nucleati si trovano cellule globulifere e pigmentifere. Christophers ha affermato che esse sono assai più numerose che nella malaria, ma ciò è negato da Marchiafava e Bignami.

Il cuore appare dilatato; i ventricoli contengono poco sangue discolto e grumi fibrino-cruorosi: alle volte emorragie sottoepicardiche.

Diagnosi differenziale. — Nell'esercizio professionale gli agguati dell'errore diagnostico sono frequenti e non sempre evitabili. La febbre emoglobinurica può equivocarsi con la:

a) *febbre gialla*, ma due sintomi fondamentali la differenziano: la presenza dell'emoglobinuria e la mancanza del vomito nero. Anche il tipo febbrile, la barra epigastrica e la facies amarillica sono fondamentali elementi di differenziazione della febbre gialla che è epidemica nella caratteristica sua manifestazione e comparsa;

b) *colla remittente biliosa*, ma in questa manca l'emoglobinuria, l'ittero non è immediato, nè il vomito sempre presente. L'esame del sangue svela lo spirochete;

c) *coll'emoglobinuria da freddo*, ma in questa mancano la febbre, il vomito e l'itterizia;

d) col *favismo*: il quadro clinico è quasi identico: la febbre, l'ittero e l'emoglobinuria non mancano e talvolta anche il vomito: in genere però il miglior indizio è che il malato addita le fave come il vero agente causale. L'esame del sangue rivela a fresco che il 50 % delle emazie presenta la relazione granulo-filamentosa di Cesaris Demel. Inoltre si trovano preeritroblasti ed eritrocitoblasti o megaloblasti nucleati (Zoja).

Prognosi. — Gli elementi da prendere in considerazione sono molteplici. Oltre lo stato di salute precedente del soggetto e le notizie relative alla gravità della malaria nella località dove il caso si osserva va anzitutto rilevato: a) il modo come si compie la diuresi: se si produce pronta oliguria od anuria, la prognosi è pessima; b) la insistenza del vomito e del singhiozzo: in tal caso la prognosi è pure pessima; c) se appaiono le petecchie, le emorragie retiniche pure il prognostico è gravissimo; d) se già al primo attacco l'azione cardiaca si presenta depressa e il cuore dilatato allora il prognostico assume gravità notevolissima. La comparsa rapida del coma, la insufficienza od il danno che può recare il chinino sono pure elementi di prognosi riservata.

Terapia. — La incertezza della etiologia si riverbera evidentemente sulla terapia. Il chinino rappresenta il pomo della discordia. Le statistiche mostrano che la mortalità nei casi trattati col chinino è salita al 25.9 % mentre in quelli trattati senza chinino all'11,1 %.

Marchiafava e Bignami legano alla presenza del parassita nel sangue l'uso del chinino e così Bastianelli il quale ritiene che se il chinino fu dato prima della comparsa della emoglobinuria e non erano presenti parassiti nel sangue il suo uso deve essere sospeso: continuato invece se erano presenti nel sangue. Anche Mannaberg e Thayer ritengono che il chinino debba essere dato per iniezione o per via endovenosa se l'attacco emoglobinurico è associato alla presenza dei parassiti nel sangue. Ugualmente si esprimono Wedy e Daederick. La quantità deve essere minima: 25-30 cgr. per iniezione e 5-10 per bocca.

I preparati seguenti: bleu di metilene, acido salicilico, acido tannico e gallico, iposolfito di soda sono inutili o dannosi. Ugualmente la decozione di *cassia beareana* consigliata da O. Sullivan Beare e quelle di *cassia occidentalis* (Gouzien) o di *aphloia theaeformis*.

La terapia col cloroformio (Quaennec) coll'etere (Cardamatis) o col sublimato corrosivo (Hearsey) ha dato risultati incerti.

Il trattamento sintomatico va diretto: a) *al vomito*: rivulsivo all'epigastrio; acqua di seltz, ghiaccio pestato per bocca, o iniezione sottocutanea di morfina; b) *all'oliguria*: con medicamenti diuretici ma con molta prudenza. Consigliata piuttosto l'ipodermoclisi salina (Lewis). Boye ha proposto l'iniezione endovenosa del siero anti-velenoso di Calmette perchè contiene corpi antiemolitici e Sorell quella di soluzioni zuccherine;

c) *all'anuria*: con la nefrotomia, consigliata da Werner, Kruger, Kulz ecc. e di recente da Stannus.

Il malato deve essere isolato e lasciato nella calma la più profonda. Sono consigliate le inalazioni di O. (Baccelli). Non devono essere dati alcoolici affatto, ma stricnina, o digitale, o strofanto. Utile l'etere. Consigliata anche la trasfusione del sangue.

Alimentazione liquida: brodi, latte e uova.

Profilassi. — Quella stessa che si consiglia per la malaria.

BIBLIOGRAFIA ITALICA.

S. Tomaselli. *La intossicazione chininica e l'infezione malarica.* Catania, 1897. — **E. Rossoni.** *Studi clinici sulle emoglobinurie.* Milano, Vallardi, 1889. — **Bastianelli e Bignami.** *Sulle emoglobinurie da malaria.* Boll. della Società Lancisiana, 1893. — **G. Baccelli.** *Sopra un caso di emoglobinuria non parossistica.* Confr. f. rim. Med., 1892, pag. 523. — **A. Murri.** *Sull'intossicazione da chinino.* Policlinico, 1895. — **P. Grocco.** *Sulla febbre emoglobinurica.* Settimana med. dello sperimentale, 1896. — **G. Montoro.** *Sulla febbre ittero-emoglobinurica.* Semaine Med., 1905. — **E. Di Mattei.** *Sulla febbre emoglobinurica.* Lavori della Società ital. di Patol. esotica. Tipografia Moderna, Roma, 1914. — **U. Gabbi.** *Sulla febbre emoglob.* Ibidem. In Italia hanno pubblicati studi: **Vincenzi, Moscato, Coniglio, Lacava** ed altri molti.

BIBLIOGRAFIA STRANIERA.

Ch. Achard and F. Saint-Girons. *Fièvre bilieuse hémoglobinurique. Remarques sur la Pathogénie de l'hémoglobinurie.* Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit. de Paris, 1912, vol. 28, n. 19, p. 749. — **W. Leishman.** *Cell inclusions in the blood in Blackwater Fever.* Second Note. Journ. R. Army Med. Corps, 1912, vol. 19, n. 2, p. 151. — *The occurrence of Blackwater Fever in the Nyasaland protectorate, Northern Nigeria and Sierra Leone.* From the reports of medical officers sent during June, July and August, 1912, to the Secretary of state for the colonies. — **A. Wolpert.** *Microscopic findings in twenty-four cases of Malarial hemoglobinuria.* New York Med. Journ. 1912, vol. 96, n. 13, p. 634. — **W. Leishman.** *The etiology of Blackwater Fever.* Trans. Soc. Trop. Med. and Hyg., 1912, vol. 6, n. 1, p. 1. — **Andrew Balfour.** *A case of Blackwater Fever showing the cell inclusions of Leishman.* Journ. Trop. Med. and Hyg., 1913, vol. 3, n. 3, p. 35. — **H. Werner.** *Ueber Cholestearin und Glyzerin beim Schwarzwasserfieber.* Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg., 1913, vol. 17, n. 1, p. 8. — **Hilled Yofe.** *Traitement préventif des Fièvres hémoglobinuriques.* Rev. de Méd. et d'Hyg. Trop., 1912, vol. 9, n. 3, p. 166. — **H. St. Stannus.** *The etiology of Blackwater Fever.* Trans. Soc. Trop. Med. and Hyg., 1913, vol. 6, n. 5, p. 181. — **A. G. Newell.** *The etiology of Blackwater Fever.* Trans. Soc. Trop. Med. & Hyg., 1913, vol. 6, n. 5, p. 177. — **A. C. Coles.** *Protozoal-like structures in a case of Blackwater Fever.* Lancet, 1913, May 3, p. 1230. — **H. Stannus.** *The treatment of suppression in Blackwater Fever.* Trop. Med. & Hyg., 1913, vol. 16, n. 9, p. 131. — **Sorel.** *Traitement de la Fièvre bilieuse hémoglobinurique par les injections et lavages de solutions sucrées.* Ann. d'Hyg. et Méd. Colon, 1913, vol. 16, n. 1, p. 194. — **C. Lovelace.** *The etiology and treatment of hemoglobinuric fever. A report of five hundred and fourteen cases.* Arch. Int. Med. 1913, vol. 11, n. 6, p. 674. — **G. Low & C. Wenyon.** *Cell inclusions in the leucocytes of Blackwater Fever and other tropical diseases.* Journ. Trop. Med. & Hyg., 1913, vol. 16, n. 11,

p. 161. — **L. Boogher**, *Malarial hematuric*. New York Med. Journ., 1913, vol. 47, n. 25, p. 1291. — **A. C. Mac Gilchrist**, *The haemolytic action of Quinine and its salts, with suggestions regarding the etiology and treatment of Blackwater Fever*. Indian Journ. Med. Research., 1913, vol. 1, n. 1, p. 119. — **G. Richter**, *The etiology of Blackwater Fever*. Med. Record., 1913, vol. 84, n. 7, p. 297. — **Boye**, *Fièvre bilieuse hémoglobino-urique, essai de traitement par le sérum antivenimeux*. Ann. d'Hyg. et Méd. Colon., 1913, vol. 16, n. 2, p. 447. — **J. W. Stephens**, *Studies in Blackwater Fever*. Ann. Trop. Med. & parasit., 1913, vol. 7, p. 479. — **A. H. Napier**, *Is Syphilis a factor in Blackwater Fever*. Indian Med. Gaz., 1913, vol. 48, n. 10, p. 389. — **J. O. Barratt**, *Recent experimental research bearing upon Blackwater Fever*. Ann. Trop. Med. & Parasit., 1913, vol. 7, n. 3 B, p. 367. — **M. G. Barreto**, *Febre biliosa hemoglobino-urica. Contribuição para o estudo da sua etiologia*. Arquivos do Hygiene e Patologia Exoticas, 1913, vol. 4, p. 107. — **Africa**, *Reports on Blackwater Fever in the tropical African Dependencies*. London: printed by H. M. Stationery Office, p. 45, 1912. — **H. Stannus**, *The etiology of Blackwater Fever*. Trans. Soc. Trop. Med. and Hyg., 1913, vol. 6, n. 5, p. 181. — **J. O. Barratt & W. Yorke**, *The production of general symptoms in haemoglobinaemia*. Brit. Med. Journ., 1914, p. 235. — **H. Bruce-Porter**, *Intravenous injections in Blackwater Fever*. Practitioner, 1914, vol. 92, n. 2, p. 261.

Infezioni da Leishmania.

La Leishmania è un protozoo, appartenente alla classe dei mastigofori, di recente scoperto, che può provocare un duplice ordine di lesioni anatomiche: negli organi interni e sulla cute e mucose. Nel primo caso si ha come esponente la malattia detta *kala-azar* e la specie patogena è la *Leishm. Donovanii*; nel secondo il *bottone d'oriente* e sue varietà; la specie patogena è la *Leishm. tropica*.

Nel 1912 io ho proposto di distinguere la leishmaniosi in *interna* (*kala-azar*) ed *esterna* (della cute e delle mucose). Questa proposta è stata generalmente accolta.

I. — Leishmaniosi interna o kala-azar.

(*Dum-dum Fever*. — *Splenomegalia tropicale febbrile* — *Anemia splenica infettiva dei bambini* — *Ponos*).

Definizione. — La malattia detta *kala-azar*, è una infezione ad andamento cronico ed eccezionalmente acuto o subacuto, caratterizzata da febbre a tipo irregolare, da tumefazione assai notevole della milza e discreta del fegato, da progressiva anemia, cui si associano, negli ultimi periodi, emorragie della cute, delle mucose e dei visceri interni, edema agli arti inferiori prima e poi generalizzati, disturbi intestinali, ed una grande emaciazione.

Diffusione geografica. — Rivelata prima da Leishman nell'Assam in India, e breve tempo dopo da Donovan a Madras, la malattia venne poi trovata in China da Marchand e Ledingham e quindi da Castel-

lani a Ceylon, nel 1904. Nelle altre provincie dell'India venne in seguito segnalata da Patton, Rogers, Statham, Cristophers ed altri. Nella China del Nord fu scoperta da Aspland, a Tientsin da Saville, a Hoang-Ho da Jérusalem, nella valle del Jangtsè da Cochran, a Formosa da Jeffers e Maxwell. Nel bacino Mediterraneo la malattia venne osservata nel 1903 (dicembre) da Laveran e Cathoire a Tunisi; da Neave, Treutlein nell'Egitto nel marzo 1904; nel 1905 da Pianese a Napoli; nel 1907 da Archer a Creta; nel 1908 da Gabbi in Sicilia e Calabria; nel 1909 da Rach e Zarfl a Vienna, da Thomson nel Bar-Gazal e da Bousfield a Cassala e nelle provincie del Nilo azzurro; nel 1910 da Gabbi in Grecia (Isola di Spetza), da Critien a Malta, da Alvares a Lisbona, da Sergeant in Algeria; nel 1911 da Pittaluga in Spagna, da Petrow nel Turkestan e da Yakimoff (1912-13) in altre provincie Russe e da Morone nell'Argentina.

In Italia nel 1905 la malattia fu etiologicamente determinata in una sola provincia, a Napoli; nel 1914 dopo gli studi di Gabbi e l'impulso ai medesimi da lui promosso, le provincie dimostrate colpite apparivano in numero di 16. (Messina, Catania, Palermo, Trapani, Girgenti, Caltanissetta, Siracusa, Reggio Calabria, Catanzaro, Lecce, Bari, Napoli, Cosenza, Caserta, Roma, Trieste).

Etiologia. — Il parassita, la *Leishmania Donovan*, fu scoperto da Leishman nel 1900 nella milza di un soldato inglese morto di kala-azar, ma venne descritto solo nel 1903. Brevissimo tempo dopo venne trovato anche da Donovan. In seguito oltrechè nella milza si riscontrò nel fegato (Rogers), nel midollo osseo (Rogers), nei ganglii linfatici del mesenterio (Manson), e periferici (Cochran, Neumann, Spagnolio), nell'intestino (Critien), nel rene (Rogers, Leishman, Scordo, Jemma), nei muscoli (Visentini), nelle ulcerazioni e nelle macchie emorragiche della cute.

A) *Morfologia del parassita.* — Negli strisci del succo splenico, ottenuto con puntura del viscere, fissati con alcool metilico e colorati col liquido di Giemsa i parassiti appariscono come corpi ovali, assai di rado sferici, con un diametro che varia da $1\frac{1}{2}$ a $2\frac{1}{2}$ micron con una lunghezza che oscilla da 1 a $2\frac{1}{2}$ (Rogers) da 2 a $2\frac{1}{2}$ (Tomaselli), a 3 (Nicolle). Qualche volta essi si presentano fusiformi o come una conchiglia bivalve chiusa. Nell'interno il parassita presenta ad una estremità un grosso nucleo, *trofonucleo*, il più spesso a forma rotonda, ed una piccola massa cromatinica detta *centrosoma* o *blefaroplasto*, sotto forma di bastoncino dai contorni netti, disposto parallelamente o verticalmente al nucleo o in posizione, inclinata, o sotto forma di un punto (Vedi tav. 1^a).

Tra il nucleo ed il blefaroplasto non v'è contatto che eccezionalmente (rizoplasto). Il protoplasma che si colora in bleu pallido od in roseo leggerissimo col Giemsa, è jalino e può presentare vacuoli. Esso è racchiuso in una membranella distinta, ma estremamente sottile, e si riscontra o libero, od in ammassi più o meno numerosi contenuto in una

specie di *ganga* che assume col Giemsa una colorazione bleu e non presenta aspetto granuloso; oppure nei leucociti e nelle cellule spleniche in un numero variabile, come pure in grandi cellule mononucleate d'origine endoteliale. I nuclei di queste cellule si presentano poco colorati, hanno forma irregolare e sono di solito situati lateralmente: le cellule misurano da 10 a 35 micron di diametro, e qualcuna può contenere diecine di parassiti. La *ganga* entro la quale il parassita si riscontra in ammassi più o meno grossi assume forma di rosetta che si colora in bleu delicato col Giemsa. Qui il parassita può trovarsi in via di moltiplicazione.

Nella *milza* la *leishmania* si riscontra sempre in gran numero, che di solito è proporzionale alla gravità della malattia. È contenuta in cellule mononucleate che si ritengono di origine endoteliale, e nei leucociti. Nei follicoli di Malpighi non si trovano che cellule con parassiti. Quelli che si trovano liberi nel sangue estratto colla puntura della milza sono per buon numero usciti dalla cellula che li conteneva e che deve essere stata rotta nello strisciamento. Nelle sezioni della milza essi si riscontrano quasi costantemente entro gli elementi cellulari, di rado liberi. Nel *fegato* sono contenuti in cellule a dimensioni molto varie (da 8 a 40 micron) e più alla periferia che verso il centro. Nel *midollo osseo* vennero osservati da Rogers e Pianese. Vi si possono trovare in maggior numero che nella milza e nel fegato e sono raccolti entro cellule mononucleate che assumono alle volte notevolissime dimensioni. Nel *sangue* i parassiti vennero fino a poco fa osservati quasi sempre nel periodo terminale. Però in Italia vennero trovati quasi sempre nel sangue periferico da Cannata coll' esame microscopico, e da Giugni, in un caso, coll' esame culturale.

B) *Sviluppo del parassita*. — Per studiarlo il primo ambiente nutritivo era costituito dal sangue estratto colla puntura splenica cui era aggiunto un po' di citrato di sodio in soluzione, che lo rendeva incoagulabile. Rogers poi propose di coltivare il parassita in sangue di coniglio addizionato di acido citrico. Novy e Mac Neal hanno in seguito additato il comune agar-agar con aggiunta di sangue di coniglio. Il parassita si sviluppa benissimo nell'acqua di condensazione di questi tubi. Nicolle ha poi modificato il metodo di Novy e Mac Neal nel modo seguente:

Agar-agar	gr.	14
Sale marino	»	6
Acqua	»	900

A questo mezzo sterilizzato all'autoclave, senza neutralizzazione ed alcalinizzazione, viene aggiunto per un ottavo del volume, del sangue di coniglio tolto da una puntura asettica del cuore (o dalla carotide). Il miscuglio viene distribuito in tubetti che si dispongono in modo da aver l'agar sangue a becco di flauto. È questo il mezzo N N N ge-

neralmente adottato. In esso lo sviluppo della leishmania tolta dalla milza di un malato di kala-azar comincia al 4° o 5° giorno dall'innesto, diviene abbondante al settimo e notevolissimo al quindicesimo. Il parassita comincia con un ingrandimento che interessa i due nuclei, ma specialmente il blefaroblasto. Indi i due nuclei si dividono e con essi il protoplasma. Secondo Rogers dopo questo primo passo i nuclei si ridividono diverse volte e si forma un ammasso protoplasmatico con diversi gruppi di trofo e kinetonuclei che si va poi segmentando in forme più piccole. Raggiunto questo stadio le singole forme mostrano tendenza ad allungarsi ed a dare origine al flagello, il quale nasce insieme al blefaroblasto. Presso questo si osserva un vacuolo, detto *vacuolo flagellare*, che si apre e dal quale esce una sostanza filamentosa a guisa di pennello. Il flagello, prodotto forse di questi filamenti, si allunga grado a grado così da raggiungere i 30 micron. Nel tempo stesso il corpo del parassita si allunga fino a raggiungere i 20-25 micron. Durante questo allungamento è possibile vedere la *divisione longitudinale* del corpo stesso con questo risultato che una metà è con flagello e l'altra senza. Però anche questa dà rapidamente origine al flagello (Leishman e Statham). In un tempo che varia dai 3 ai 5 giorni si ha il passaggio dalla forma aflagellata alla flagellata. Nelle colture vecchie i parassiti sono raccolti in ammassi rotondi, a guisa di rosette, coi flagelli situati nella parte centrale, nella quale è dato talvolta di vedere qualche globulo rosso. (Vedi tav. 1^a). Le rosette hanno forma rotonda e possono contenere decine di parassiti. In esse si può anche osservare una forma irregolare di moltiplicazione, con presenza di masse di parassiti a forma rotonda od ovale taluno dei quali è con flagello e talaltro no. In taluni parassiti si constata segni di degenerazione. Essi possono presentare forma allungata, a pera, rotonda od ovale. La temperatura *optimum* per lo sviluppo della leishmania è di 22° secondo Rogers e Nicolle. Secondo Franchini anche le temp. da 18°-22° e da 25° a 28° sono favorevoli allo sviluppo del parassita. La temperatura più adatta è di 24°. Le giovani colture e quelle un po' più adulte possono crescere e svilupparsi a 30° per diversi giorni. A 37°-40° le forme flagellate muoiono e le giovani culture sono uccise. Nelle culture vecchie talune forme flagellate resistono fino a 45° per breve tempo e possono essere trapiantate (Franchini). Di Cristina e Mitra hanno veduto che le culture giovani possono resistere a 37° per 22 ore; a 42° dopo un'ora sono uccise. Per lo sviluppo delle leishmanie Donovan e tropica la temperatura di laboratorio d'inverno a Bombay (24-28) è la più favorevole.

Potere patogeno negli animali. — Gli animali suscettibili di infezione sono i cani, le scimmie, i ratti, i topi, lo sciacallo. Nel cane da Nicolle nel 1909 venne scoperta a Tunisi la leishmaniosi spontanea. Venne trovata anche in Algeria, Portogallo, Italia, Grecia, Francia e Russia.

Trasmissione della malattia. — Le prime ricerche furono compiute da Patton (1907) sui seguenti insetti: *pediculus capitis*, *pediculus corporis*, *culex fatigans*, *ornithodorus savigny*, *anopheles stephensi*, *stegomyia ingens*, *cimex rotundatus*. Dalle memorie pubblicate dal Patton risulta che solo le cimici sono capaci di ospitare la leishmania e di favorirne lo sviluppo nel tubo digerente. Facendo succhiare a questi insetti (*cimex rotundatus*) il sangue periferico di malati di kala-azar contenenti i parassiti di Leishman, egli poté seguirne lo sviluppo fino alla forma flagellata. Le sue esperienze riscossero la fiducia dei più eminenti tropicalisti inglesi, così da farne guida per la profilassi della malattia (Rogers, Dodds Price).

Basile nel 1909 (ottobre) cominciò i suoi studi diretti a stabilire se la *pulex serraticeps* potesse essere il vettore della Leishmania dal cane al cane e dal cane all'uomo. Egli trovò anzitutto, che nelle pulci del cane stanno parassiti morfologicamente identici alla Leishmania. In seguito rese infetti cuccioli, ritenuti immuni, mettendoli a convivere con cani spontaneamente infetti. Poi fece succhiare alla pulce succo plenico di cane infetto e poté vedere nella medesima delle forme tipo-leishmania in vario periodo di sviluppo. Inoltre col contenuto dell'intestino delle pulci infette inoculato per via sottocutanea nel cane poté in questo riprodurre la malattia. Basile concluse che la *pulex serraticeps* era l'ospite intermedio della leishmania del cane e che la *pulex irritans* forse lo era di quello dell'uomo. In un'altra lunga serie di esperimenti egli osservò e descrisse il ciclo di sviluppo della leishmania nella *pulex serraticeps* e trovò inoltre: 1°) che cani immuni messi a vivere con cani infetti di leishmaniosi, si infettano a mezzo delle pulci di questi ultimi; 2°) che cani immuni messi a vivere in case con malati di kala-azar possono cadere in fetti; 3°) che la *pulex irritans*, che sarebbe di frequente ecto-parassita del cane, in un caso mostrava forme di leishmania. I tentativi di infettare sperimentalmente le pulci con colture di leishmania canis e hominis non riuscirono. Però Nöller, Fantham, Porter, Wenyon, Laveran e Franchini dimostrarono che le forme vedute da Basile potevano appartenere all'*herpetomonas ctenocephali* ospite delle pulci ed infettarono con esso topi e cani inoculando il contenuto intestinale delle pulci, rendendo così incerto il valore degli esperimenti e le conclusioni di Basile.

Massaglia, Marshall, Wenyon, Pereira da Silva, Giugni mettendo cani sani insieme a cani infetti non hanno confermato i risultati di Basile. Nè loro riuscì di infettare cani con pulci (contenuto intestinale) che avevano succhiato cani infetti. Patton facendo succhiare pulci su un cane avente nel sangue periferico numerose leishmanie, vide che queste morivano nel loro tubo digerente (come già Wenyon aveva veduto accadere per la leishmania del bottone d'oriente).

Contro l'origine canina della Leishmaniosi stanno ancora i seguenti dati: 1°) che la pulce del cane morde assai raramente l'uomo; 2°) che il cane è posseduto dai poveri e dai ricchi eppure nelle case di questi ul-

timi è eccezionale il kala-azar; 3°) che si constatò con grande frequenza che nelle famiglie dove si verificarono casi non vi erano cani e che in altre dove vi erano cani infetti non vi erano bambini malati; 4°) che in alcune città i casi di kala-azar sono relativamente assai più frequenti che non siano i cani infetti (Palermo, Catania, Messina, Roma) e viceversa (Algeri e Marsiglia); 5°) che data la frequenza colla quale i cani vengono in contatto la malattia dovrebbe essere in essi più diffusa di quello che non si riscontra; 6°) che mentre la malattia nell'uomo si sviluppa in primavera, nei cani la infezione è massima nella stagione estiva (1.6 % di primavera e 7 % in estate); 7°) che la pulce è il parassita anché nel cane del Sudan e dell'India dove i malati di kala-azar presentano con una grande frequenza (82-86 %) la leishmania nel sangue periferico, eppure non si infetta, nè infetta il cane! Gli studi ultimi avendo dimostrato che più non regge la divisione tra leishmania *Donovani* e leishmania *infantum* e che trattasi di uno stesso protozoo, come hanno dimostrato Gabbi, Longo e loro allievi, è chiara la illazione che se la pulce *serraticeps* punge di frequente l'uomo, nell'India dovrebbero trovarsi dei cani infetti, in una proporzione impressionante, il che non è affatto!

Per tutte queste ragioni ci sembra priva di base scientifica l'ipotesi dell'origine canina del kala-azar. Parecchi insigni tropicalisti inglesi e tedeschi sono oggi di questo avviso. Inoltre studi recenti dimostrano non provato che la leishmania *canis* sia identica alla leishmania *hominis* (Scordo, Gonder, Giugni, Moldovan).

Cause predisponenti. — In tutti i paesi dove il kala-azar domina si nota che esso colpisce soprattutto le *popolazioni povere*. I casi nelle classi ricche sono assai rari. Gabbi a Messina, Feletti a Catania, Jemma a Palermo hanno fatto rilevare che nelle città sono colpiti con prevalenza i quartieri periferici e meno igienici. Riguardo all'età già dicemmo più addietro. In India sono colpiti individui di tutte le età, ma in prevalenza i bambini. Nella China del Nord quasi unicamente i bambini, nel Sudan (prov. del Nilo Azzurro) pure i bambini della prima e seconda infanzia sono colpiti in prevalenza. Nei paesi del bacino Mediterraneo quasi unicamente i bambini dall'età di pochi mesi (7) a più anni. Riguardo al sesso non si nota alcuna predisposizione speciale alla malattia (Gabbi, Jemma, Di Cristina, Critien, ecc.). Riguardo ad *infezioni famigliari* devesi dire che in parecchie famiglie si osservano due o più casi (specie nei paesi del Mediterraneo), ma a periodi lontani di alcuni anni da un caso all'altro. E' quindi il caso di parlare di *infezioni domestiche*. Seguendo questo concetto alcune misure profilattiche poste in opera in India da Rogers e Dodds Price ebbero un'efficacia notevole nella diminuzione dei casi della malattia.

Epidemiologia. Ricorrenza primaverile. — Nell'India furono osservate e descritte delle vere epidemie della malattia che si osserva

soprattutto nei mesi freddi (22°-24°). In Italia, e si può dire nei paesi del bacino Mediterraneo, Gabbi ha constatato una ricorrenza primaverile della malattia che le ricerche di altri osservatori hanno confermato (Jemma, Pugliatti, Feletti ecc.). Il massimo numero dei casi si osserva in Aprile e Maggio. Qualche raro esempio nei mesi invernali ed estivo-autunnali.

Sintomatologia. — È difficile, anche ora, potere sorprendere l'affezione nel suo inizio. Ci è ancora ignoto quanto duri il *periodo di incubazione*. Secondo il Rogers, che ha studiato molto attentamente l'andamento clinico di questa affezione, dall'entrata nell'organismo del parassita

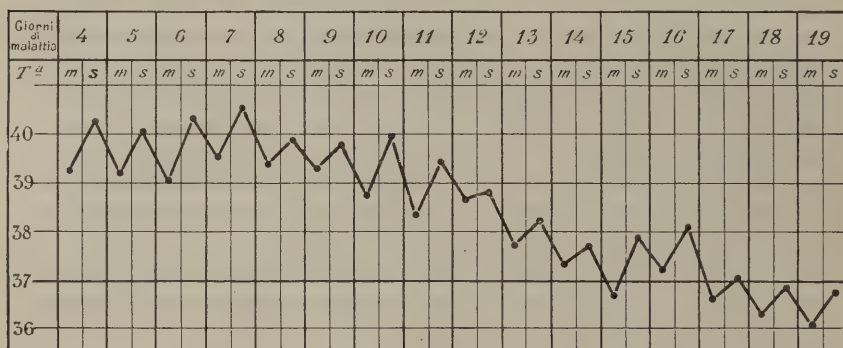


Fig. 24. — Tracciato termico a forma tifoide (Kala-azar).

infettante alle sue prime manifestazioni sintomatiche correrebbero da tre settimane a più mesi. In un caso però Manson poté constatare la presenza dei primi sintomi nella malattia in un inglese dieci giorni dopo che era entrato nel territorio infetto.

Il decorso clinico della malattia è stato diviso in tre periodi:

a) *primo periodo*: in questo *la febbre* ha un tipo intermittente, o continuo-remittente; però con andamento alquanto irregolare. Rogers che ne ha potuto studiare il decorso con molta attenzione ha anche rilevato che essa può presentare due, anche tre cuspidi e remissioni entro le 24 ore, ed è in questi casi che le cuspidi sono assai elevate; le remissioni possono raggiungere i due gradi (da 40.5 a 40, a 38.5-38). Jemma, Caronia e Nicolle hanno dato curve termiche che collimano con quelle di Rogers. Non si notano che di rado i brividi iniziali, come i sudori nel periodo della remissione. La febbre dura da due a sei settimane in media e durante questo periodo la *milza* diviene tumida e, nei casi ad andamento acuto, dolente; la sua consistenza è piuttosto aumentata, i margini rotondeggianti, le incisive evidenti. La tumefazione del viscere non è costante, può anche mancare: di solito essa segue le variazioni della curva termica, massima

essendo la tumefazione nei casi nei quali la temperatura si mantiene molto alta. Anche il *fegato* si presenta di solito leggermente tumefatto; alle volte però, ma assai raramente, in maniera notevole ed allora può essere dolente spontaneamente.

Questi sintomi si accompagnano presto con uno stato di rilevante anemia; si modifica, come vedremo meglio in seguito, il numero delle



Fig. 25. — Kala-azar indiano.



Fig. 26. — Kala-azar Mediterraneo.

emazie e dei leucociti, diminuisce la emoglobina. La pelle diviene secca, ruvida, pallida; le funzioni circolatorie e respiratorie non presentano disturbi funzionali; l'appetito non è molto alterato; le urine possono presentare, solo nelle forme gravi, tracce di albumina.

In questo *primo periodo* la cui durata media è da 1 a 3 mesi la febbre può rimettere completamente per alcuni giorni e quindi riapparire.

b) Il *secondo periodo* è caratterizzato dall'essere la febbre costante per parecchi mesi, dal presentarsi notevolissima l'ipertrofia della milza e discreta quella del fegato, e dall'essersi accresciuta e resa ben palese l'anemia. La milza può costituire un tumore che scende in basso fino al pube, indolente, spostabile ai cambiamenti del tronco ed agli impulsi della mano.

si fanno molto pallide. È in questo secondo periodo che si rende evidente quel dimagrimento che contrasta colla relativa integrità delle funzioni digerenti, e che possono transitoriamente comparire disturbi dissenterici o diarroici, i primi specialmente nei bambini e talvolta letali (Critien). Le alterazioni del sangue si fanno maggiori: l'oligocitemia, l'oligocromemia e la leucopenia sono pronunziate. Le urine presentano, però di rado, delle tracce di albumina. Non si notano che eccezionalmente disturbi delle vie del circolo e del respiro. Dal lato del sistema nervoso si svela una astenia che è più marcata nei bambini i quali perdono la loro vivacità; divengono meno facilmente irritabili e desiderano di essere costantemente nelle braccia della madre. In quelli caduti sotto la mia osservazione ho notato spesso la sonnolenza negli ultimi periodi.

c) Nel *terzo periodo* o periodo *cachettico* la febbre diviene alta, irregolare e si possono avere periodi assai lunghi nei quali la temperatura diviene subnormale. L'anemia è profonda, l'epistassi e le emorragie cutanee sono relativamente frequenti. Le macchie di porpora sono evidenti al petto, alle braccia, alle gambe. In questo periodo sono state osservate la melena e l'ematuria specialmente negli adulti (India). Nei bambini sono rare. In questi si rende notevolissima l'emaciazione anche perchè divengono frequenti i disturbi intestinali sotto forma di dissenteria spesso sanguinolenta. Si nota uno strano contrasto, tra lo sviluppo veramente enorme del ventre e l'estremo dimagrimento del petto, del collo e degli arti. Questi ultimi presentano edemi cachettici nel mentre le palpebre si tumefanno come nelle affezioni parenchimatose del rene, che talvolta s'incontrano come complicazioni della malattia (Gabbi). Assai di rado si osserva l'ascite. È in questo periodo che si verifica la morte. Essa è spesso la conseguenza: a) o di *complicanze delle vie del respiro*: bronchite diffusa, bronco-polmonite, o polmonite, o pleurite (talvolta con essudato emorragico); b) o di *complicanze delle vie digerenti*; stomatite ulcerosa (noma), ulcerazioni delle tonsille, del palato o del faringe, diarrea o dissenteria sanguinolenta; c) o di *emorragia gravissima*: epistassi infrenabile, melena, o cerebrale (meningea).

Sono questi i sintomi che si osservano nel corso della malattia, la quale ha una durata varia a seconda che si tratta di forma endemica od epidemica. Nella prima il corso può essere anche di parecchi mesi o qualche anno. Nei casi acuti che si osservano nelle epidemie la durata varia da uno a due mesi e la morte è il termine fatale della malattia, a differenza delle forme croniche nelle quali, specie nelle regioni paratropicali (Sicilia, Tunisia, Grecia) si sarebbe verificato qualche caso di guarigione (Jemma, Spagnolio, Caronia ecc.).

Passerò ora in rassegna le modificazioni che presentano:

a) *Il sangue*. — È rilevante la diminuzione delle *emazie* che raggiunge il massimo nel terzo periodo della malattia. In genere si è constatato che anche nei casi più gravi non si ha, di solito, una diminuzione

dei globuli rossi al disotto dei due milioni per millimetro cubico. Essi non presentano notevoli modificazioni di forma essendo rari i macro e microciti, gli anisociti, i poichilociti. Le emazie nucleate sono rarissime. L'emoglobina diminuisce in maniera proporzionale alla diminuzione dei globuli rossi.

Rispetto ai *leucociti* i medici nell'India hanno osservato che nei primi periodi della malattia interviene, durante gli accessi febbrili, una moderata leucocitosi. In seguito si rende manifesta una *leucopenia* più o meno ragguardevole, specie nel periodo febbrile, fino a 2000-1500 per mm. cubico. Solo eccezionalmente 700-800! La formula leucocitaria rivela una diminuzione rilevante dei polinucleati ed un relativo aumento dei mononucleati grandi: dal 2-4 al 20 % e più. Per Rogers la diminuzione dei polinucleati è costante nelle forme gravi ed avrebbe notevole valore diagnostico. I linfociti sono in relativo aumento. Nicolle avrebbe trovato diminuzione dei globuli rossi e dell'emoglobina; i primi oscillanti da 3 milioni e mezzo ad $1\frac{1}{2}$; l'emoglobina al disotto del 50 %. Però in taluni casi molto gravi tanto questa che quelli possono scendere sotto ai limiti indicati. I leucociti sono pure in diminuzione; però con relativo aumento dei mononucleati, specie dei linfociti piccoli e delle forme di passaggio; i mononucleati grandi sono nelle proporzioni dal 2 al 5 % del totale dei leucociti. Gli eosinofili di regola assenti. Cannata, che ha fatto in Italia gli studi più accurati, ha trovato una diminuzione dei globuli rossi e dell'emoglobina tanto maggiore quanto più grave ed inoltrata la malattia. Quanto ai leucociti constatò notevoli variazioni di numero: in taluni casi questo appariva normale, in altri presentava una lieve diminuzione, in altri ancora rivelava una tipica leucopenia. Solo in qualche caso trovò una iperleucocitosi. Quanto alla formula leucocitaria constatò aumento dei mononucleati e specie dei linfociti in parecchi casi. In un esempio trovò, a diverso periodo di tempo, prima predominio dei mononucleati grandi, poi dei linfociti.

Tomaselli ebbe risultati pressochè identici, ma Feletti trovò che l'aumento dei mononucleati riguarda i larghi e medi anzichè i piccoli.

b) *La cute*. — Questa si presenta con un pallore caratteristico che sta tra il terreo dei malarici ed il giallo-cereo degli anchilostomiaci. È secca, inelastica, alquanto squamosa. Su di essa possono apparire:

1°) *papule ed ulcerazioni* agli arti inferiori sebbene rarissime, (kala-azar indiano principalmente);

2°) *macchie di porpora* che hanno delle dimensioni di una pocchia di spillo. Sono state osservate prima dai Medici inglesi nell'India poi da Fede, Nicolle, Gabbi, Jemma, Feletti, Lignos e Critien e da molti altri. Appariscono sul torace e sugli arti segnatamente nell'ultimo periodo della malattia con una notevole frequenza ed hanno una durata varia.

Accanto alla porpora va segnalato l'*edema* che può comparire alla

faccia (palpebre), alle mani ed ai piedi. Esso compare bruscamente, dura un tempo variabile e può scomparire anche rapidamente. In taluni esempi si ha una vera tumefazione delle palpebre senza alcuna lesione renale ed in altri è tutto un arto che diviene rapidamente edematoso. Compare specialmente nel periodo cachettico (Rogers, Gabbi, Jemma, Di Cristina, Feletti ecc.).

c) *Le urine*. — Nella grande maggioranza dei casi non presentano nè sangue, nè albumina, nè pigmenti biliari. L'albumina compare quando il rene viene colpito da un processo flogistico (Scordo, Jemma, Nicolle, Dionisi, Lombardo). Come reperto anormale Franchini prima e Longo poi, segnarono la lipuria.

Il ricambio materiale, studiato da Scordo, mostrò nel bilancio dell'azoto e dei sali, fatti di scarso rilievo.

Complicanze. — Nel corso della malattia vennero segnalate complicanze nei vari apparati organici e segnatamente nel digerente, respiratorio e nervoso.

Apparato digerente. — Rogers, Leishman, Donovan hanno descritto le seguenti:

a) *stomatite catarrale ed ulcero-gangrenosa*. Comincia quest'ultima dalle labbra come flogosi circoscritta e s'interna nelle guancie, o nasce primitivamente dalla mucosa delle gengive. Può, aggravandosi, divenire un vero e proprio *noma*. In Tunisia venne riscontrata da Nicolle, in Italia da Gabbi, Longo, Feletti ed altri, in Grecia da Lignos e Christomanos, a Malta da Critien. Quest'ultimo ha osservato diversi esempi di *cancrum oris* la cui evoluzione può avvenire in un periodo di tempo che varia da 3 a 6 settimane. Decorre quasi senza dolore. La mucosa attaccata dal processo si mostra con superficie verde nerastra ed emette una sierosità assai fetida che scola dagli angoli boccali. Può anche guarire.

b) *diarrea e dissenteria*. Notate dai medici inglesi nell'India; vennero anche constatate da Gabbi a Messina, da Nicolle a Tunisi, da Jemma e Di Cristina a Palermo e da Critien a Malta. La diarrea appare meno frequentemente della dissenteria che è, di solito, presente nel 3° periodo e talvolta nel 2°.

Apparato respiratorio. Frequenti la bronchite e la broncopolmonite.

Apparato urinario. Non rara la nefrite (Leishman, Scordo, Jemma, Dionisi, Lombardo, Giugni).

Emorragie interne. — Dai medici inglesi vennero segnalate le epistassi, le emorragie gengivali, intestinali, renali e meningee. Di queste le più frequenti sono le epistassi (Rogers, Leishman, Gabbi): la perdita di sangue alle volte è veramente notevole ed infrenabile.

Anatomia patologica. — I visceri costantemente lesi sono:

1°) *La milza*. Questa è di regola aumentata di volume e di peso.

Statham in un adulto la trovò del peso di 2496 gr.; Visentini in un bambino di 28 mesi 630 gr. La forma è conservata, i margini si presentano un po' rotondeggianti, le incisure assai evidenti. La superficie esterna del viscere è talvolta opacata da un processo di perisplenite per il quale esso può contrarre aderenze con organi vicini. La consistenza varia a seconda che si tratta di un caso decorso in maniera acuta o cronica: nel primo evento è piuttosto molle, nel secondo dura, di colorito rosso cupo. Alla sezione appaiono in alcuni punti i follicoli di Malpighi, mentre in altri non si vedono affatto. Jemma e Di Cristina hanno segnalato la presenza di infarti. Microscopicamente si constata che le lacune spleniche sono turghide di sangue e che il loro endotelio è rigonfio e ripieno di parassiti. Vi è aumento della polpa splenica ed in parecchi esempi anche delle trabecole fibrose. I follicoli Malpighiani sono in gran numero atrofici. Qua e colà si notano nuclei di sostanza ialina. Le arterie dei follicoli si presentano inspessite. Il reticolo dell'app. follic. presenta larghe cellule endoteliali con protoplasma abbondante ripieno di parassiti: i filamenti si inspessiscono e conducono a sclerosi della polpa. Presso la capsula si possono trovare zone di cellule connettivali in degenerazione grassa. Le Leishmanie sono contenute in cellule mononucleate di dimensioni molto varie che deriverebbero secondo Christophers dall'endotelio vascolare: talune hanno il diametro anche di 50 micron! Non solo queste contengono i parassiti, ma anche le cellule del tessuto splenico ed i leucociti. Non furono trovati nè nei polinucleati, nè nelle emazie, ma qualcuno libero nel succo.

2°) *Il fegato*. Appare spesso aumentato di volume, però non nelle proporzioni della milza. Il peso può arrivare a 3000 gr. e più. (Statham). La superficie può presentare chiazze di periepatite: i margini conservano la loro regolarità ed acutezza. La consistenza è un po' aumentata, la superficie di taglio si presenta di colorito giallo-rossastro e può ricordare quello del fegato noce moscata (Christophers). I lobuli epatici non sono distinguibili. Al microscopio, nei casi avanzati, il tessuto epatico si presenta coi capillari intralobulari dilatati e col connettivo in aumento. Le cellule epatiche presentano lesioni di varia gravità: atrofia o degenerazione del nucleo, e qua e là, quasi a gruppi, esse si presentano con una tipica degenerazione grassa. Come nella milza anche qui è dato talvolta di rintracciare del pigmento giallo e nero talvolta rinchiuso nelle stesse cellule che sono invase dal parassita. Le grandi cellule che hanno inglobato la leishmania sembrano risiedere entro i capillari intralobulari principalmente. Si è constatata da Visentini la dilatazione dei capillari con endotelio ipertrofico ripieno di parassiti. Attorno ai vasi si sono trovati noduli costituiti da leucociti.

In taluni casi si è osservato l'intervento di un vero processo di cirrosi venosa e qualche volta biliare (India, Italia).

3°) *Il midollo osseo*. Il midollo delle ossa lunghe assume un colorito rosso presentando l'aspetto ben noto del midollo fetale. Entro le sue

maglie si riscontrano numerose le cellule contenenti i parassiti, che sono del tipo delle mononucleate grandi. Non si notano modificazioni di rilievo nel tessuto connettivo degli spazi interlobulari e nei vasi salvo una degenerazione grassa della tunica media di quelli di medio calibro (Visentini). Entro le venule, secondo Marchand e Ledingham, non si incontrano cellule portatrici di parassiti. Non si nota pigmento, nè stravasi emorragici. Jemma e Di Cristina hanno trovato aumento dell'elemento linfoide e proliferazione dell'endotelio dei vasi linfatici e sanguigni.

4°) *I ganglii linfatici*. Furono trovati ingorgati e molli quelli del mesenterio, ma con apparenza normale. In essi Jemma e Di Cristina avrebbero trovato dilatazione degli spazi linfatici. I parassiti si trovano numerosi sia negli elementi del reticolo che negli endoteli dei capillari sanguigni. Le fibre del reticolo si inspessiscono: i follicoli possono apparire atrofici. Quasi tutte le glandole, anche le periferiche, contengono parassiti (Cochran, Schultze, Row, Spagnolio).

5°) *L'intestino*. Nell'intestino crasso si trovano talvolta ulcerazioni più o meno numerose a seconda dei casi; esse sono di varia ampiezza, a contorni irregolari, a fondo grigio-rossastro. L'intestino è spesso infiammato e di solito assottigliato in tutta la sua estensione se la malattia durò a lungo. All'esame microscopico si trova che l'ulcera risulta dal disfacimento di un tessuto di neoformazione che invade e distrugge a poco a poco gli strati superficiali della mucosa, così da aversi una escavazione che può giungere fino allo strato muscolare e presentare ai margini delle vegetazioni granulose. I parassiti si riscontrano sia nell'endotelio dei capillari che in grandi cellule macrofage. Si eliminano colle feci (Critien).

6°) *La cute*. In questa si possono riscontrare: a) delle *papule* non ulcerate che presentano piccole dimensioni, con poco rilievo sul piano dei tessuti e colorito rosso-cupo che presentano al taglio le note di un processo di flogosi con dilatazione dei vasi, infiltrazioni parvicellulari e cellule contenenti la leishmania; b) delle *ulcerazioni*. In una prima fase detta di indurimento la papula più o meno pruriginosa si trasforma in un piccolo nodulo indolente, al centro del quale si apre un orificio che geme liquame e si copre di crosta. I noduli alle volte si agglomerano formando una piccola placca sulla quale si va determinando prima una vescicola e successivamente una ulcerazione. Questa si presenta con margini tagliati a picco e con fondo coperto di minute granulazioni. Alla sezione si constata che l'ulcera cresce vicino alle glandole sudorifere ed alle guaine dei peli. Negli strati superficiali dell'ulcera si nota una infiltrazione cellulare costituita di cellule simili alle *plasmazellen*. Accanto a queste se ne trovano altre con protoplasma granuloso e con nucleo poco colorabile. Qua e colà si notano i segni di una capillarite obliterante (India).

7°) *Il rene e le capsule surrenali.* Il rene, di solito, non è aumentato di volume e non presenta alterazioni ragguardevoli. Parecchi di coloro che hanno descritto le lesioni patologiche del kala-azar non vi accennano affatto. Nei casi che si presentano con albuminuria vi sono i segni di una lieve nefrite con reperto di parassiti (Leishman, Scordo, Jemma, Giugni).

Nelle capsule surrenali Scordo ha trovato emorragie puntiformi nella zona reticolare. Qui furono da lui, da Statham, Marchand e Ledingham ed altri trovati i parassiti negli endoteli dei capillari della sostanza corticale e midollare.

8°) *Il pancreas.* Non si notano lesioni macroscopiche. Pianese trovò ipertrofia ed iperplasia delle isole di Langerhans e la Leishmania in larghe cellule mononucleate.

9°) *I vasi.* In quelli di medio e minimo calibro si nota una degenerazione grassa che invade la tunica intima e che rende spiegabile le petecchie, la porpora cutanea e le emorragie delle mucose ed interne (Visentini).

10°) *Nei muscoli.* In un caso che venne diligentemente studiato da Visentini e che finì al tavolo anatomico, anche nei muscoli venne trovata qualche leishmania.

11°) *Nei testicoli e nel timo.* Furono trovati parassiti, ma non lesioni.

Diagnosi. — Gli elementi fondamentali della diagnosi sono i seguenti: notevole tumore splenico e lieve tumefazione del fegato; febbre ad andamento ora intermittente, ora continuo-remittente, il più spesso irregolare; anemia rilevante con emorragie interne, della cute e delle mucose, ed edemi; emaciazione ed astenia profonde (cachessia).

Questo quadro clinico può essere equivocado:

1°) — *Colla infezione malarica.* I caratteri differenziali però sono abbastanza evidenti. Infatti: a) la febbre nel kala-azar non ha mai un tipo intermittente classico e non presenta che di rado brividi nel periodo di incremento, e sudore abbondante in quello di declinazione. Essa assume andamento irregolare e solo allora può essere confusa colla febbre irregolare estivo-autunnale, però non è mai, come questa, influenzata dal chinino; b) il colorito del viso non presenta quell'aspetto terreo particolare che è proprio della malaria; c) non si osservano, di solito, nella malaria nè emorragie gengivali o nasali, nè petecchie cutanee o porpora, nè forme papulo-ulcerative sulla cute; d) mai o quasi mai si osservano nella malaria quei disturbi gastro-intestinali che si verificano così frequentemente nel kala-azar specie nei bambini; e) nel kala-azar è costantemente negativo il reperto dei leucociti melaniferi nel sangue circolante.

La diagnosi differenziale nelle regioni nelle quali le due malattie si incontrano non può, in molti casi, essere fatta che colla puntura della

milza, o di un ganglio linfatico, o coll' esame del sangue periferico (Cannata).

2°) *Colla febbre mediterranea.* — Questa pure si trova nei paesi dove domina il kala-azar ed è tanto possibile lo scambio che Bentley ritenne la febbre di Malta niente altro che Kala-azar. Sono entrambe le forme resistenti al chinino e presentanti una curva febbrile che può essere intermittente, continuo-remittente, irregolare; ma in questa è carattere differenziale importantissimo il sudore profuso nel periodo di declinazione della febbre.

Sono elementi nettamente differenziali: *a)* la presenza di un *modico* tumore di milza nella febbre melitense, con mai o quasi mai tumefazione dell'epate: però Gabbi notò nella melitense, in rarissimi esempi, tumori splenici cospicui; *b)* la stitichezza che nella melitense è sintomo pressochè costante; *c)* la nessuna comparsa in questa di emorragie nasali e della cute, di papulo-ulcerazioni della medesima, di edemi facciali o degli arti; *d)* la mancanza di un colorito sui generis della cute e di uno stato anemico che s'avvicini per gravità a quello del kala-azar; *e)* la benignità della malattia di fronte all'esito quasi costantemente letale del kala-azar.

Nel primo comparire della malattia si rende indispensabile o l'esame microscopico del sangue periferico, o la puntura splenica, o cosa anche più semplice ed egualmente sicura, la sieroreazione di Wright.

3°) *Colla infezione tifoide.* — L' equivoco diagnostico non potrebbe avvenire che nel primo periodo, o nei casi nei quali la forma di kala-azar manifestatesi con andamento epidemico, ha una gravità eccezionale. In questi casi non si hanno: *a)* i disturbi nervosi che caratterizzano la forma grave della febbre tifoide; *b)* la milza non ha in questa, quasi mai la tumefazione rilevante che si osserva nel kala-azar; *c)* le funzioni intestinali si presentano turbate per manifestazioni diarroiche e non dissenteriche.

La siero-diagnosi di Widal e l'emocoltura elimineranno ogni dubbio, poichè come risulta anche da un recente studio di Cannata, il siero dei colpiti da kala-azar non ha potere agglutinante sul bacillo tifico e solo a basse diluizioni 1:10 — 1:25 su quello melitense.

4°) *Coll'anemia splenica infantile apiretica di Cardarelli-Henoch.* — Però in questa: *a)* manca di regola la febbre e se essa si osserva è l'effetto di una complicazione; *b)* i bambini colpiti non hanno il colorito bianco-giallastro caratteristico del kala-azar; *c)* nel sangue si riscontrano assai più frequentemente che nel kala-azar normo- e megalo-blasti. Mielociti e leucociti basofili assenti nel kala-azar si riscontrano invece nell'anemia splenica di Cardarelli-Henoch; *d)* nei genitori dei colpiti dalla anemia splenica si trovano note di sifilide o di rachitismo.

L'età, il sesso, l'edema alla faccia, le macchie emorragiche e le epistassi come la forma ed il volume della milza ed il volume del fegato

non hanno alcun valore differenziale. Anche nel kala-azar come nella anemia splenica infantile pseudoleucemica i gangli linfatici si possono trovare ipertrofici.

Diagnosi etiologica. — Si può fare: a) coll'esame del sangue periferico per svelarvi la leishmania (Cannata); b) coll'esame culturale del sangue periferico (Mayer, Wenyon, Giugni); c) coll'esame del succo splenico (puntura.) Questo metodo è il più pronto ed il più sicuro.

Decorso e forme cliniche. — Il decorso può essere acuto, subacuto e cronico. La *forma acuta* si osserva specialmente là dove possono comparire vere e proprie epidemie. Essa dura da 1 a 2 mesi ed è di solito seguita da morte. Casi se ne osservarono anche in Italia (Longo, Visentini).

La *forma subacuta* assolve la sua durata da 4 a 6 mesi. La *forma cronica* dura in media un anno o poco più. Vi sono però nell'India esempi numerosi di durata di due o tre e più anni. Anche da noi si vide qualche esempio durare più di due anni (Jemma e Di Cristina).

[In passato si era distinto un *kala-azar indiano* ed un *kala-azar mediterraneo*, così come si era distinta una *Leishmania Donovan* ed una *Leishmania infantum*. Le indagini cliniche e di laboratorio, di Gabbi e dei suoi allievi hanno dimostrato che la divisione sostenuta da Nicolle, Laveran, Bassett-Smith, Wenyon ed altri non aveva fondamento nè nella sindrome, nè nella anatomia-patologica, nè nella etiologia. In tempi recenti quasi tutti gli Autori (Nicolle e Laveran compresi) sono addivenuti alla dottrina unicista della *Leishmaniosi interna*. Si può solo affermare questo: che nel kala-azar indiano sono colpiti bambini (in prevalenza) ed adulti, ed in quello mediterraneo quasi unicamente i bambini].

Prognosi. — Nelle regioni dove la malattia è endemica la prognosi non è sempre fatale. Rogers ha di recente affermato che nell'India il 4 % dei colpiti va a guarigione. Casi di guarigione se ne sono osservati anche nel Sudan secondo le recenti affermazioni di alcuni Tropicalisti (Balfour). Nei paesi del bacino Mediterraneo dai primi casi mortali osservati si era affermato l'esito costantemente letale della malattia. Però lo studio assai attento intorno al decorso della malattia ha fatto modificare quella affermazione. Casi di guarigione spontanea constatarono Jemma, Spagnolio, Nicolle, Lignos, Abate Longo ed altri.

Terapia. — Fino al 1899-900 il rimedio usato fu il chinino, ma senza risultato, così che venne abbandonato. Però di recente Muir ne ha nuovamente magnificato l'uso quando si adoperi nella dose di gr. 1 $\frac{1}{2}$ a 2 per via sottocutanea. Manson consigliò l'atoxyl già da qualche anno per avere avuto la guarigione in un caso. Lo usarono i Medici inglesi nell'India e i francesi a Tunisi, ma senza risultato favorevole. Ora Di Cristina e Caronia hanno ottenuto notevoli effetti curativi colle iniezioni endovenose di tartaro-stibiato: soluzione all'1-3 % in acqua ridistillata. Sono controindicate se esiste albuminuria.

La terapia sintomatica deve mirare:

1°) *Alla febbre.* Se questa raggiunge notevole elevazione sarà bene ricorrere alla antipireisi fisica a mezzo del bagno. Ove questo non sia possibile per le condizioni sociali della famiglia cui appartiene il malato si può ricorrere ad alte dosi di chinino (Muir), come pure in dosi piuttosto alte all'euchinina come io ho prescritto e prescrivo da qualche tempo. E' certo che la temperatura, in qualche caso, in parte si modifica.

2°) *All'anemia.* Nei periodi apiretici sono utili o i preparati di ferro sotto forma di Joduro (Dupasquier, Ruspini) o in combinazione coll'acido arsenioso. Anche il Cacodilato ed il Metarseniato di Ferro furono e sono largamente usati, come anche le combinazioni dell'As, del Fe e della stricnina specie nei malati nei quali la apatia e la astenia sono profonde.

3°) *Ai disturbi intestinali ricorrenti.* Siccome si tratta di disturbi dissenterici così è bene guidarsi secondo le norme tracciate per la dissenteria: dieta latte, lavande rettali con acido tannico o con timol, uso di polveri disinfettanti ed astringenti.

4°) *Alle emorragie.* Quelle cutanee non presentano alcuna gravità. L'epistassi va frenata col tamponamento, la emorragia gengivale con colluttori astringenti, quella gastrica ed intestinale con ghiaccio per via interna ed all'epigastrio, o sull'addome.

La emaciazione richiede l'uso di una buona alimentazione e dell'olio di fegato di merluzzo e preparati da esso derivanti (Emulsioni con Ipfosfiti, ecc.).

BIBLIOGRAFIA.

Kala-azar Bulletin e Trop. Disear. Bulletin (Trop. Diseases Bureau. Imperial Institut. London. Vol. 5. dal 1910-11 al 1914). — *Malaria e malattie dei paesi caldi* (Gabbi, anni 1910-1915, vol. 5). **U. Gabbi.** *Leishmaniosi umana in Italia.* (Vol. edito dalla Soc. Ital. di Patol. esotica. Anno 1913. Tip. Guerriera, Messina). In questo volume è raccolta tutta la letteratura italiana sino al 1913. — **U. Gabbi.** *Atti della IV Riunione della Soc. Ital. di Patol. Esotica* (Roma, Tipografia Moderna 1914). In questo volume sono raccolti altri contributi e vi sono largamente trattate le complicate. All' Estero le pubblicazioni sul kala-azar arrivavano a più di 1000 sino al 1914. In Italia ai primi del 1915 erano più di trecento, e dovute a **Gabbi, Jemma, Feletti, Concetti, Spolverini, Longo, Seordo, Visentini, Cannata, Caronia, Franchini, Giugni, Spagnolio, Signer, Abate-Longo, Pavoni, Petrone, Lo Re, Di Stefano, Pugliatti, Rutelli, Luna, Maggiore, Gatti, Di Giorgio** ed altri molti.

II. — *Leishmaniosi esterna.*

A) LEISHMANIOSI CUTANEA.

(*Bottone d'Aleppo - Bottone di Dehli - Bottone di Biskra*).

Definizione. — Il bottone d'Oriente è un granuloma della cute con tendenza ad ulcerarsi, provocato da un particolare microrganismo, la *Leishmania tropica*. E' endemico in taluni paesi tropicali e subtropicali.

Distribuzione geografica. — La malattia ha una notevole estensione geografica nei paesi caldi. Si trova largamente diffusa nelle regioni pa-

ludose dell'India Orientale e Nordica, in China, nella Polinesia, nella Nuova Zelanda, nell'Asia Minore, in Siria, Mesopotamia, nell'Arabia e nelle provincie meridionali della Persia, nel Caucaso, in Crimea, nell'Africa del Nord dall'Egitto al Marocco, nel Sudan Egiziano, nella Grecia e secondo le osservazioni di Lacava e mie, di Jemma e Pulvirenti, in Calabria e Sicilia. Essa si trova anche al Brasile e in altre regioni dell'America del Sud.

Le prime notizie positive sulla malattia si hanno sul finire del 18° secolo e si debbono soprattutto ad Holland e Wolney i quali le hanno dato il nome di Bottone di Aleppo. Nel secolo XIX venne particolarmente descritta da medici francesi. Devesi ad essi la identificazione del chiodo di Biskra col Bottone di Aleppo. In seguito venne riconosciuta da medici inglesi nell'India e quindi da tedeschi, italiani ed americani.

Etiologia. — Il bottone d'Aleppo, come è noto da antico tempo, è malattia contagiosa. Lewis e Cunningham nel 1876 a mezzo del violetto di genziana e consecutiva decolorazione con alcool hanno messo in evidenza nel secreto del bottone, dei corpi colorati in violetto, di dimensioni varie presentantisi anche dentro elementi cellulari. Essi emisero il dubbio che si trattasse di parassiti, ma vennero contraddetti da Riehl che li ritenne invece come il risultato di una degenerazione ialina del protoplasma cellulare. Però in seguito Cunningham in un caso di bottone osservato a Dehli ritornò sull'argomento e ne fece uno studio istologico completo insistendo sulla presenza di elementi particolari che egli ritenne di natura parassitaria (micetozoi).

Firth nel 1891 confermò le osservazioni di Cunningham e descrisse identiche forme parassitarie, alle quali egli dette per il primo il nome di *Sporozoa forunculosa*.

Wright nel 1903 esaminando a Boston un caso di « bottone di Oriente » poté mettere in evidenza nel secreto dell'ulcera dei corpuscoli simili alla *Leishmania Donovan*i ed in numero rilevantissimo. Egli li considerò come rappresentanti di una nuova specie di parassita e propose il nome di *Helcosoma tropicum*. Un anno più tardi Marzinowsky e Bogrow osservarono in un Persiano lo stesso parassita e lo denominarono « *Ovoplasma orientale* ».

Ma veramente la scoperta devesi a Wright e dopo di lui tutti gli studiosi trovarono il parassita che oggi viene designato col nome di *Leishmania tropica*, essendosi abbandonato quello di *L. forunculosa*, prima proposto da Blanchard. La *L. tropica* si presenta con forma o di conchiglia bivalve, o di sfera con le dimensioni di 2-4 micron di lunghezza e di 2-3 di larghezza. I due nuclei hanno le stesse disposizioni che nella *Leishmania Donovan*i. Il terreno più adatto per la cultura è quello N N N. Innestando sangue tolto da un bottone non ulcerato già dopo sette, otto giorni se ne osserva lo sviluppo; dal decimo si notano

forme flagellate ed altre in via di divisione. Al 12°-15° giorno la cultura è veramente rigogliosa e si vedgono poi delle rosette come nelle culture della *L. Donovanii*. Verso la fine del primo mese la cultura presenta forme meno vivaci che al finire del secondo di solito muoiono. L'optimum di temperatura per lo sviluppo è di 24-28 C. Lo sviluppo non si ha soltanto nell'acqua di condensazione, ma anche in superficie come per la *leishmania* del Kala-azar. Il parassita presenta tre tipi di forme: 1) una sferica, 2) una breve e tozza, 3) una flagellata con corpo sottile appuntito. Il flagello, generalmente più lungo del corpo, misura 16-26 μ : il parassita in toto fino a 40. Il nucleo è ovale con diametro da μ 1 $\frac{1}{2}$ a 2, è situato non sempre allo stesso punto, ma più spesso di lato. Il centrosoma è a forma di granulo o di bastoncino. Il protoplasma o si colora in violetto pallido uniforme, od ha struttura reticolare con vacuoli: il primo si osserva nei parassiti delle culture adulte; il secondo nelle molto giovani o nelle vecchie. La moltiplicazione per scissione inizia dalle due masse cromatiche simultaneamente o successivamente; in ultimo dal protoplasma. Nelle rosette i flagelli sono sempre diretti verso il centro (vedi tav. I).

Inoculazioni nell'uomo e negli animali. — Nell'uomo le esperienze furono fatte da Marzinowsky che inoculò sè stesso, e da Wenyon che inoculò a Bagdad sè stesso ed una signora europea. In tutti e tre, in seguito ad innesto sottocutaneo di materiale preso dal bottone, si sviluppò la lesione. Negli animali pure si ebbero risultati positivi:

a) nella *scimmia* (*Macacus sinicus*): sia coll'innesto del materiale del bottone e delle culture, come anche col materiale dei bottoni sperimentalmente prodotti nelle scimmie (Nicolle, Row, Giugni); b) nei *cani*: col materiale del bottone umano la inoculazione è seguita da esito positivo dopo circa 5 settimane. Si può trasmettere la lesione da cane a cane e da scimmia a cane, come dalla scimmia all'uomo. Non riuscirono le inoculazioni negli asini, nei cavalli, nelle cavie, nei piccioni, nei passerii; c) nei *topi bianchi*: Gonder con iniezione endoperitoneale ed intravenosa ottenne infezione generale ed ulcerazioni cutanee; Row un'infezione generale, Laveran pure.

Differenze tra leishmania Donovanii e leishmania tropica. — Row segnalò in passato le seguenti: 1° il parassita del bottone d'Oriente nella forma flagellata è più lungo e grosso che quello del Kala-azar; 2° la *L. tropica* può, rimossa dal corpo, vivere tre giorni e produrre forme flagellate in cultura, mentre la *L. Donovanii* muore dopo 24 ore; 3° il flagello della *L. tropica* è più lungo e presenta regolari ondulazioni in contrasto con quello della *L. Donovanii*; 4° contaminando la cultura della *L. tropica* con germi questa continua a svilupparsi, ma non così la *L. del Kala-azar*; 5° la *L. tropica* si sviluppa con rapidità doppia di quella del Kala-azar e origina flagelli apparentemente dalla 48^a alla 72^a ora; 6° l'optimum di temp. per la prima è 24°-28°, per la seconda 22°-24°; 7° la prima non

dà, di solito, infezioni generalizzate come la seconda e in caso positivo si hanno localizzazioni cutanee del parassita (Gonder, Laveran).

Trasmissione della malattia. — Si ammise dapprima che la malattia si potesse diffondere a mezzo delle mosche domestiche. Ma gli esperimenti fatti su larga scala da Patton escludono che la *L. tropica* possa essere capace di vita e moltiplicazione nel tubo digerente dell'insetto.



Fig. 29. — Bottone d'Oriente (D.r Lacava).

Row e Wenyon hanno osservato che la *Leishmania* penetrata nel tubo digerente della mosca, rapidamente scompare, però il primo ritiene che essa possa attraversare vivente il tubo stesso e venire depositata colle feci sopra una ferita. Questa possibilità, contraddetta da Patton, non è stata sperimentalmente dimostrata. La ipotesi che la malattia possa trasmettersi con le punture del *pediculus vestimentorum* e *capitis* si dimostrò insostenibile. Wenyon trovò per il primo che la *Stegomya* nel 10 % dei casi si infetta di *Leishmania tropica* se

messa a succhiare il bottone d'Oriente. Non solo, ma avrebbe anche osservato lo sviluppo di forme flagellate. Però riuscirono negative le ricerche dirette a riprodurre con esse la malattia. Patton ripetendo queste stesse ricerche a Bombay ebbe risultati negativi. Wenyon sperimentò anche con le cimici messe a nutrirsi sull'ulcera del bottone. In quattro di esse trovò forme di sviluppo del parassita, non ne trovò in quelle nate in Laboratorio. Nega a questo insetto ogni importanza come veicolo del germe. Sargent ha di recente emesso l'ipo-

tesi che il germe sia nella comune tarantola e che venga inoculato dal *Phlebotomus minutus*.

Sintomatologia. — Il bottone d'Oriente — denominazione la più diffusa e dovuta a Tilbury Fox — comincia con una papula pruriginosa, la quale tende ad espandersi nel mentre si rende prominente. La pelle presenta una infiltrazione congestizia di forma rotonda e rilevata, la quale dopo alcuni giorni si va coprendo di sottili squamme biancastre e secche dapprima e poi umide, aumentanti di spessore, e di colorito brunastro. Si viene così in un tempo più o meno breve a costituire una crosta piuttosto spessa sotto la quale si verifica una ulcerazione centrale, dapprima molto superficiale. Staccando la crosta, dalla superficie ulcerosa esce una materia purulenta scarsa che s'ispessisce per dar luogo alla formazione di una nuova crosta sotto la quale l'ulcera si va diffondendo in superficie ed in profondità. I margini presentano un andamento irregolare e sono tagliati a picco; la superficie dell'ulcera che può misurare da 1 sino a 5 cm., presenta un fondo grigio-rossastro sporco sulla quale emergono delle vegetazioni di aspetto papillomatoso (Asia Minore, Armenia).

Nello sviluppo dell'ulcera si notano quindi due fasi: una *iniziale* o *indurativa* e l'altra *consecutiva* od *ulcerativa*. In conformità ad alcuni esempi nei quali la fase ulcerativa è nulla o quasi, si sono distinte due forme: la *crostosa* o *secca* e la *ulcerativa* od *umida*.

La lesione cutanea è sede di molesto prurito, ma non di dolore. Anzi è possibile staccare la crosta, raschiare sulla superficie e pungere con ago alla circonferenza del bottone senza provocare il benchè minimo dolore.

La prima fase ha la durata da uno a due mesi; la seconda, fase della ulcerazione, può durare sino a un anno. La guarigione avviene per cicatrizzazione. Le granulazioni cominciano dal centro e si diffondono lentamente alla periferia. La cicatrice che ne risulta è depressa, rosea prima e poi bianca; essa può determinare delle retrazioni tali da deformare la faccia quando su questa si siano sviluppati numerosi bottoni. Il bottone può essere unico o multiplo: da uno o due sino a 40! Esso si sviluppa su parti scoperte del corpo: mani, piedi, faccia, braccia e gambe e nei giovani specialmente.

I ganglii linfatici vicini, di solito, si tumefanno, ma non vengono mai a suppurazione. Il sangue è stato studiato da Nattan Larrier e Bussièr per i primi. Essi trovarono in 8 su 11 casi, aumento dei mononucleati ed in un caso diminuzione lieve dei globuli rossi (4,400,000) e dell'emoglobina (90 %) e leucocitosi (25,000). L'aumento dei mononucleati riguarda i grandi ed i linfociti. Venne anche studiato il sangue al margine del bottone infiammato in confronto di quello periferico da Cardamatis, Melissidis, Billet, Thomson, Balfour e Giugni; vi venne

riscontrato un notevole aumento di mononucleati (larghi, medi e piccoli: 60 %) con polinucleati ridotti (38-39 %). Neumann ha trovato la *Leishmania tropica* nel sangue del margine rosso del bottone e nella circolazione periferica.

Forme cliniche. — Le forme cliniche con le quali si può estrinsecare la leishmaniosi esterna sono:

a) *Bottone d'Oriente a forma verrucosa e piana.* — Nelle classi po-



Fig. 30. — Noduli di Leishman (Balfour).

vere di Egitto, Fergusson e Rickards hanno osservato e descritto una forma *verrucosa* ed una forma *piana* di bottone d'Oriente nelle quali essi hanno messo in evidenza la *Leishmania*. La malattia colpisce giovani e vecchi, maschi e femmine e compare sulla mano e sull'avambraccio, sul piede e sulla gamba, ed anche sulla faccia. La lesione può essere unica, o multipla. La durata varia da 6 settimane a 10 anni; la durata media è di 6 mesi.

La forma *verrucosa* comincia come un piccolo tubercolo che aumenta fino ad avere le dimensioni di 7 ½ cm. di lungh. e 2,6 di alt. La pelle circondante la lesione è sana. La superficie è spesso ulcerata, ma ricoperta da un duro epitelio biancastro che offre qua e colà solchi con materia setica. Talvolta si nota in

questi casi ingrossamento dei gangli linfatici vicini. La forma *piana* è costituita da placche rosee, indolenti situate sulla faccia o sull'avambraccio, di 1-2 cm. di diametro ricoperte da pelle sottile e molli al palpamento. Entro il tessuto leso si è trovata la *Leishmania*.

b) *Noduli di Leishman.* — Thomson e Balfour hanno di recente descritto nell'Egitto una forma di bottone d'Oriente costituita da piccoli tumoretti della cute, delle dimensioni di un pisello e più, ricoperti da cute rosea e che non ulcerano mai. Appariscono molli al palpamento e non aderenti al tessuto sottostante. Misurano da 5 mm. a 20 mm. Nel loro

interno si trova la *Leishmania*, la quale presenta un blefaroblasto ricurvo. Talvolta si trovano anche cocci.

Non sono ancora state fatte larghe indagini, ma è bene ricordare che Cambillet, a Flatters, ha incontrato simili noduli (Algeria: costa marina).

Mancano studi biologici e culturali di questa *Leishmania*. Carter pensa che alle diverse varietà di bottone d'Oriente corrispondano varietà di *Leishmania*.

c) *Espundia*. Nelle regioni del Perù e della Bolivia, sulle rive del Madre de Dios e nei distretti di Carabaya e Sandia, si osserva in taluni individui sull'avambraccio, gamba, nuca, torace, dorso, spalle e più raramente sulla faccia e sulle mani un'ulcera a fondo granuloso, anche di 10 cm. di diametro, che può guarire, in un tempo di durata variabile, e lasciare una cicatrice. L'ulcera, però, può anche a distanza di anni propagarsi alle guancie, al palato, lingua, faringe, fosse nasali e laringe e durare per lungo tempo determinando danni nel generale dell'organismo e quindi uno stato cachettico. Nel secreto di questa ulcera Laveran e Nattan-Larrier hanno scoperta la *L. tropica* che in luogo del nucleo rotondo presenta un corpo cromatico allungato che si addossa ad un lato della membrana limitante.

d) *Uta*. Lesione identica trovata in altre regioni dell'America del Sud.

e) *Ulceri di Bauru*. Questa lesione corrisponde alle due precedenti e non sarebbe che un Bottone d'Oriente ulcerato.

[La *Leishmania* trovata nella *Espundia* fu ritenuta da Laveran e Nattan-Larrier differente da quella che provoca il bottone di Oriente nell'India e nei paesi del bacino Mediterraneo. Essi avrebbero trovato che il trofonucleo occupa quasi sempre la periferia ed è come sdraiato sul contorno del parassita. A questa veduta si è opposto Wenyon, il quale ha affermato; 1°) che in un caso di *espundia* non potè verificare l'esattezza dell'affermazione di Laveran; 2°) che nei casi di bottone d'Oriente dell'India il parassita mostrò spesso identica sede del parassita della *Espundia*. La « varietà americana » della *Leishmania* non avrebbe base in particolarità morfologiche. Le lesioni anatomiche che provoca sono identiche a quelle osservate in Asia ed in Europa].

Anatomia patologica del bottone d'Oriente. — La lesione è caratterizzata da una flogosi cronica siero-fibrinosa. Essa è essenzialmente costituita da una intensa, diffusa infiltrazione cellulare del corion e delle papille: vi è atrofia prima e poi scomparsa dell'epidermide (strato corneo e strato lucido). Le cellule d'infiltrazione sono costituite: 1°) da plasmazellen; 2°) da cellule linfoidi di varia specie; 3°) da grosse cellule di origine endoteliale nelle quali risaltano due fatti: l'essere il nucleo ingrossato a guisa di salsicciotto, spostato verso la periferia; il trovarsi nel citoplasma presenti numerosi corpi ovali o rotondi che altro non sono che i corpi di Wright, o *L. tropica*. Nel centro della lesione (nodulo) l'infiltrazione è massima e gli elementi del tessuto

(strato Malpighiano) disintegrati; alla periferia invece si osserva principalmente l'infiltrazione cellulare e più copiosa presso i vasi sanguigni, i linfatici e le glandole sudorifere.

I vasi e spazi linfatici sono assai dilatati. Nel centro del tessuto infiltrato vi sono veri focolai necrotici di varie dimensioni. Si osservano: la corneificazione della guaina dei peli e la proliferazione dell'endotelio dei vasi sanguigni così da aversi talvolta una vera occlusione dei me-

desimi (endarterite obliterante). Nel connettivo che circonda i follicoli dei peli si trovano cavità ripiene di masse di apparenza splendente.

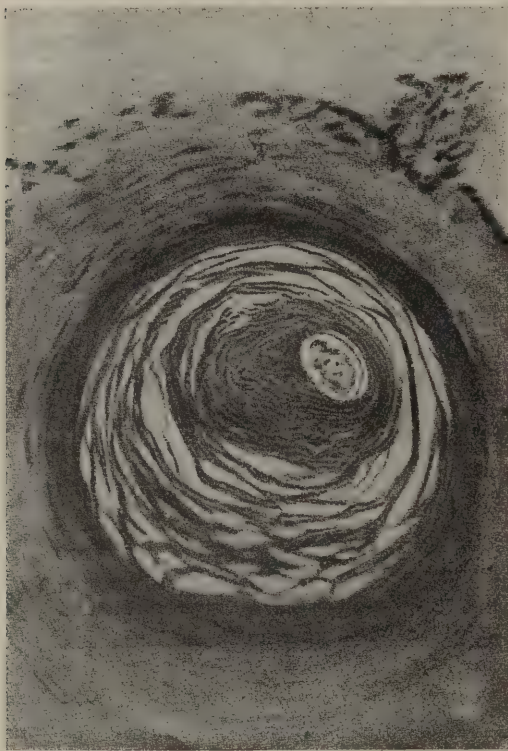


Fig. 31. — Nidi cellulari (Noduli di Leishman)

Noduli di Leishman. — Presentano nel loro interno dei veri e propri « nidi cellulari » che farebbero pensare ad un carcinoma squamoso della cute. La lesione caratteristica è rappresentata da questi *nidi*, le cui cellule racchiudono nel centro un corpo ovale delle dimensioni da 18-28 micron contenente numerosi granuli di pigmento. Appare esservi stata una evidente ipercondrificazione dello strato corneo. Le cellule della rete mostrano vacuoli

attorno al nucleo, mentre lo stato papillare appare ipertrofico, infiltrato di cellule e tale da determinare una disintegrazione di parte della rete di Malpighi, essa pure infiltrata di cellule.

B) LEISHMANIOSI DELLE MUCOSE.

Quest' affezione venne osservata al Brasile da Splendore e Carini, in India da Castellani, nel Sudan Egiziano da Chalmers, e in Italia da Lacava e Pulvirenti. Carini nel 1911 in un individuo che era stato soffe-

rente di ulcera di Baura (bottone d'Oriente) osservò lo sviluppo nella bocca di erosioni e vegetazioni che erano andate a mano a mano aumentando così che ad un certo momento gran parte del palato apparve interessato. Le erosioni si mostravano coperte di essudato giallastro, e le vegetazioni, abbastanza consistenti, presentavano solchi. L'ugola era distrutta e sostituita da queste vegetazioni le quali avevano invaso anche la narice sinistra. Istologicamente in esse si notava una infiltrazione

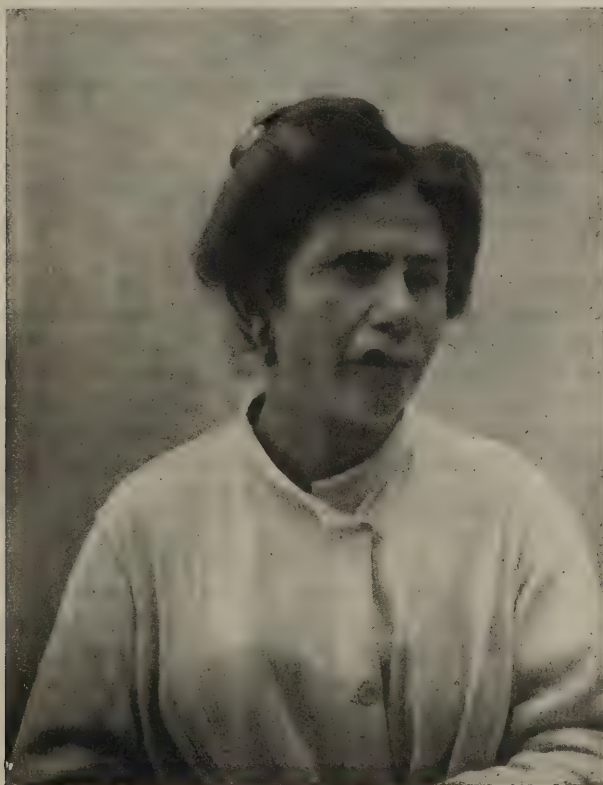


Fig. 32. — Leishmaniosi buccale (Dott. Lacava)

leucocitaria lungo i vasi con grande rarità di cellule giganti, le quali si riscontravano invece nei casi di blastomicosi. Nelle lesioni fu trovata la *Leishmania tropica*.

Splendore ha portato un notevole contributo su questo argomento dimostrando che esistono nella bocca due distinte affezioni, l'una di natura micotica e l'altra protozoica, entrambe caratterizzate dalla formazione di vegetazioni che ricordano quelle della Framboesia. Nei casi nei quali la lesione è prodotta dalla Leishmaniosi man-

cano le dure vegetazioni papillomatose che sono caratteristiche della micosi. Si hanno invece piccoli noduli, poco elevati sul palato duro e molle ed all'istmo delle fauci, che perdono in seguito lo strato epiteliale superficiale e confluiscono per dar luogo a masse granulomatose intercalate da solchi. Queste non danno grandi molestie altro che quando si trovano all'istmo delle fauci o nel faringe. Nel naso, nei casi di lunga durata, si può avere perforazione del setto ed atrofia della cartilagine. Se l'affezione dura da anni può riscontrarsi emaciazione e stato cachetico. Nei tessuti ulcerati venne trovata la Leishmania.

Lacava ha per il primo in Italia osservato e descritto casi di Leishmaniosi boccale e nasale con reperto di Leishmania, e dopo di lui Pulvirenti ha confermato tale reperto.

Diagnosi differenziale. — Il bottone d'Oriente può essere equivocado: *a)* con *gomme cutanee*; ma queste difficilmente si ulcerano, ledono superficialmente la pelle e spariscono con cura specifica; *b)* col *tubercolo cutaneo* (verrucoso): questo di rado è unico, la cute che lo sovrasta è spesso sana e difficilmente si ulcera. E' doloroso, ed oltre la sua grande rarità è da ricordare che il soggetto che ne è colpito rivela lesioni tubercolari in qualche altra parte del corpo, od ha eredità familiare; *c)* con la *framboesia* o *pian*: questa è preannunziata da fenomeni generali e costituita da tumoretti che si trovano in tutte le regioni del corpo e con sviluppo rapido. Non sono pruriginosi che quando sono vecchi ed ulcerati e nel loro secreto non presentano la Leishmania, ma lo spirocheta.

Profilassi e terapia. — La profilassi sarà assicurata con la pulizia più accurata della pelle e con la occlusione delle parti colpite a mezzo di fasciature. La terapia non dovrebbe essere chirurgica.

Benoît quando il bottone è recente lo apre, lo cauterizza al nitrato di argento o col cauterio, lo cosparge di traumatolo e fascia. Se la lesione è più avanzata leva la crosta e vi sparge del permanganato di potassio porfirizzato. Quando la cicatrizzazione comincia lava spesso con una soluzione di bleu di metilene al decimo. Choulguine ha consigliato la spolverizzazione coll'etere e le iniezioni di bleu di metilene al 5%. Oudiorminsky applica ripetutamente la ventosa a pochi minuti di distanza sino a sottrarre da 5 a 30 e fino a 40 cmc. di liquido. Ripete la manovra per qualche giorno e l'ulcera si arresta. Dopo 10-15 giorni si ha la guarigione della medesima. Medini nell'Egitto ha ottenuto la guarigione spalmando il bottone con una pomata di permanganato di potassio al dieci per cento. H. Broome ha adoperata la perfrigerazione a mezzo della anidride carbonica. P. G. Easton ha impiegato con buoni risultati i raggi X. In un caso bastarono tre sole applicazioni. Cardamatis e Melissidis hanno usato con successo il bleu di metilene in unguento a parti uguali applicato mattina e sera. Noi abbiamo veduto intervenire con questo mezzo miglioramento in un caso di Leishmaniosi

del labbro. Vianna e dopo di lui Carini avrebbero osservato una pronta guarigione con le iniezioni endovenose di tartaro stibiato (da 1-3-5 ctgr. di tartaro stibiato sciolto in acqua ridistillata).

BIBLIOGRAFIA.

Kala-azar. Bulletin 1910-11. — *Tropical Diseases Bulletin*. — *Trop. Diseases Bureau*. Imperial Institute. London. Vol. 4 (1912-1915). — *Leishmaniosi umana in Italia*. Volume edito dalla Soc. Ital. di Pat. Esotica. Anno 1913. Messina, Tipografia S. Guerriera. — **U. Gabbi**. *Malattie tropicali dell'Italia Meridionale, della Sicilia e della Libia*. Riv. Sint. (Tip. Nazionale, Roma, 1915). — In Italia hanno pubblicato studi: **Gabbi, Lacava, Jemma, Giugni, Pulvrenti, Sergi, Timpano, Montoro, Barbara, Genoesi, Fazzari, Mantovani, Pavoni** (in *Malaria e malattie dei paesi caldi*: 1910-1915).

Infezione da Tripanosomi

(con flagello e membrana ondulante).

A) TRIPANOSOMIASI AFRICANA O MALATTIA DEL SONNO.

(*Maladie du sommeil* — *Negro lethargy* — *Doença de sono* — *Schlafkrankheit* — *Sleeping sickness*).

Definizione. — E' una malattia infettiva ad andamento acuto, subacuto o cronico, prodotta da un parassita del genere *Trypanosoma* e caratterizzata da febbre, tumefazione dei ganglii linfatici, da flogosi delle meningi e dell'encefalo e tendenza irresistibile al sonno.

Storia. — Le prime notizie, sembra, si debbano ad uno scrittore arabo, Ibn Kaaldoum del secolo XIV, il quale tratteggiò bene la malattia dal punto di vista clinico. Poi più nulla sino al 1734 quando John Atkins affermò di avere osservata la malattia nei negri della Guinea. In seguito venne trovata nel 1803 da Winterbottom nella regione di Sierra Leone; nel 1808 da Moreau de Jonnès nei negri, schiavi, delle Antille; nel 1840 da Clarke (Costa d'Oro), Davis e Daniell (Guinea) e Ferreira (S. Thomas); nel 1876 da Corre nel Senegal. Nel 1900 in due casi portati a Londra e studiati da Manson venne dal dott. Mott illustrata accuratamente l'anatomia patologica della malattia. Nel 1901 Forde e Dutton furono i primi a segnalare un tripanosoma nel sangue di un paziente sofferente di un'affezione febbrile (Gambia Fever: Dutton's Fever). Gli studi di Dutton, che già aveva scoperto lo spirocheta della ricorrente africana, vennero interrotti dalla di lui morte.

Nel 1902-03 Castellani trovò il *Trypanosoma* nel liquido cerebro-spinale e venne data in maniera sicura la base della etiologia della malattia: egli chiamò ugandense il parassita prima di lui osservato dal Dutton e del quale risulta non avesse avuto notizia. Nel 1903 Bruce scoprì insieme al Nabarro che la malattia viene trasmessa dalla *glossina palpalis*.

Kleine studiò lo sviluppo del tripanosoma nell'apparato digerente della mosca e le sue indagini vennero confermate ed allargate da Bruce, Hamerton e Mackie, Fraser e Dukenuss, Robertson e molti altri.

Studi intorno alla malattia vennero poi fatti dai membri della Scuola delle malattie tropicali di Liverpool e da Commissioni scientifiche: inglese, francese, tedesca, portoghese, spagnuola e belga (Koch, Kleine, Martin, Grey, Gray, Kinghorn, Yorke, Laveran, Mesnil, Pittaluga, Ayres-Kopke, van Camphenout). In Rhodesia nel 1910 Stephens e Fantham, della Scuola delle malattie tropicali di Liverpool, hanno scoperto una nuova specie di Trypanosoma che viene trasmessa dalla *Gl. morsitans* (Kinghorn e Yorke).

Alcune malattie degli animali delle regioni dove domina la malattia del sonno sono prodotte da altre specie di tripanosoma: *surra* (Tr. Evansi), *dourina* (Tr. equiperdum), *mal de Caderas* (Tr. equinum), *Febbre gambiense dei cavalli* (Tr. dimorphon), *nagana* (Tr. Brucei). Su quest'ultimo e su quello della surra specialmente ha pubblicato notevoli contributi Lanfranchi che ne cadde infetto).

Distribuzione geografica. — La malattia si trova nelle regioni equatoriali d'Africa, nel Senegal, Angola, S. Paolo di Loanda, nella Nuova Guinea, nella regione di Sierra Leone, nella Liberia e Coste d'Avorio, nel Timbuctù, nel Congo francese, portoghese e belga; nella Rhodesia, Nyassaland, nelle provincie di Bahr-el Gazal (zona torrida) e nell'Abissinia tropicale (Castro).

Etiologia. — Dal 1901 fino al 1914 si pubblicarono numerosissimi studi intorno all'etiologia della malattia. Oggi si ammettono due specie di Tripanosomi patogeni per l'uomo: il *Tripanosoma gambiense* scoperto da Dutton-Castellani ed il *Tripan. Rhodesiense* scoperto da Stephens e Fantham (1910). Ognuna di queste specie ha stipiti di varia virulenza e Castellani ritiene che lo stipite dell'Uganda sia un po' differente da quello della Gambia.

[Una serie numerosa di ricerche intorno alla presenza dei tripanosomi negli animali che circondano l'uomo, o in quelli selvatici ha condotto a stabilire: 1° che il T. gambiense vive molto probabilmente nelle antilopi, o nell'ippopotamo, o nel coccodrillo (riviera del Niger (Bouffard)) e da questi animali trasmesso all'uomo e dall'uomo all'uomo a mezzo della *Glossina palpalis*; 2° che il Tr. rhodesiense vive negli animali selvaggi (antilopi) e cani domestici e che si trasmette da animale ad animale e da animale ad uomo, da uomo ad uomo a mezzo della *Glos. morsitans*].

Il ciclo di sviluppo del Tr. gambiense fu studiato da Kleine nella *G. palpalis* e quindi da Bruce e allievi; quello del Tr. rhodesiense nella *Gl. morsitans* da Kinghorn e Yorke. A questi ultimi si debbono pregevoli studi intorno all'influenza che le condizioni meteorologiche esercitano sullo sviluppo del parassita nella mosca tsè-tsè. Se in questa,

poi, avvenga, come per gli spirocheti nelle zecche, una trasmissione ereditaria del germe (uova) non è ancora stato dimostrato.

Passiamo ora a descrivere succintamente le caratteristiche dei tripanosomi.

a) *Trypanosoma gambiense*. — Veduto prima da Forde nella Gambia e descritto da Dutton ma incompletamente, fu trovato da Castellani nel liquido cerebro-spinale nel 1902 e da lui messo in rapporto causale colla malattia. Bruce e Nabarro, a suggestione di Sambon e Brumpt,



Fig. 33. — *Trypanosoma gambiense*.

scoprirono che è trasmesso dalla *Glossina palpalis* e Kleine fu il primo a dimostrare che in essa il tripanosoma compie il suo ciclo di sviluppo.

Il parassita è lungo da 14 a 33 micron e largo da 2 a 2 1/2, ma offre però dimensioni variabili. Il suo estremo ant. è spesso rotondeggiante, il corpo sottile presenta il trofonucleo nel mezzo ed il blefaroplasto a forma ovale nel 1/3 ant. Dietro il nucleo vi sono spesso granuli cromatici. Il flagello, situato all'estremo posteriore presenta una lunghezza variabile. La colorazione col metodo di Giemsa svela alle volte la presenza di vacuoli.

La moltiplicazione del parassita nell'uomo avviene per divisione diretta, o per autogamia. Il meccanismo di questa seconda sarebbe il seguente. Il centrosoma (blefaroplasto) si avvicina al nucleo e si fonde con esso: (cariosoma centrale). Ciò avvenuto il tripanosoma ingrossa, perde il flagello e si trasforma in corpo latente e da questo originano nuovi tripanosomi, il cui centrosoma proviene da una parte del cariosoma centrale che è stata emessa.

Un ciclo determinato di sviluppo del *Trypanosoma gambiense* si osserva nella *Glossina palpalis*. Secondo Miss Robertson la multipli-

cazione avverrebbe nella parte ultima dell'app. digerente. Dal 5° al 12° giorno vi nascerebbero delle forme allungate che dal 12° al 20° giorno passerebbero nel proventricolo e poi dall'ipofaringe migrerebbero nelle glandole salivari. Qui aderiscono alle pareti ed assumono la forma di critidia che si moltiplica dando origine a piccoli tripanosomi. Questa moltiplicazione avviene in periodo di tempo che varia da 2 a 5 giorni, solo al termine di questo la mosca può essere infettante (8 %). La durata del ciclo di sviluppo è in rapporto colla temperatura ambiente.

b) *Trypanosoma rhodesiense*. — Rassomiglia in modo notevolissimo al precedente. Scoperto da Stephens e Fantham nel 1910 in

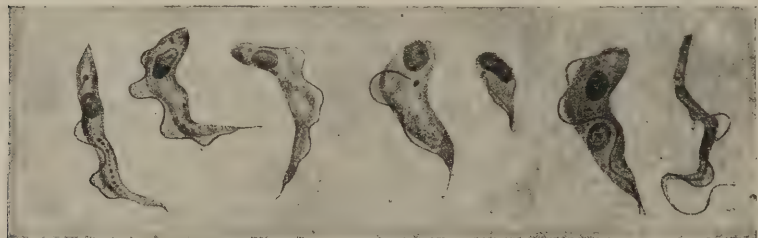


Fig. 34. — *Trypanosoma rhodesiense*.

Rhodesia. Nel 1912 Kinghorn e Yorke dimostrarono che è trasmesso dalla *Glossina morsitans* (vettrice anche del Tr. brucei; nagana).

Il parassita è lungo da 12 a 31 micron: è polimorfo presentando forme brevi e tozze, o lunghe e sottili: queste ultime sono le più frequenti. La posizione del trofonucleo è quasi sempre verso l'estremo flagellare del parassita e nelle forme tozze quasi accollato al blefaroblasto. La moltiplicazione nei *Vertebrati* avviene per divisione longitudinale. Nel polmone Fantham ha osservato che il parassita perde il flagello e si converte in corpi latenti nei quali il Kinetonucleo si avvicina al trofonucleo, il diametro longitudinale si riduce ed aumenta il trasverso e si forma come una specie di ciste: sarebbe questo lo *stadio post-flagellato* del parassita. Le cisti hanno da 2-4 micron di diametro. Questi *corpi latenti* in seguito aumentano in lunghezza e larghezza, un flagello origina dal blefaroplasto e dà origine alla membrana ondulante e si riproduce lo *stadio flagellato*. Il tripanosoma si trova nelle antilopi e nei cani domestici. La moltiplicazione negli *invertebrati* (Gl. *morsitans*) avviene come nella *G. palpalis*. La *Glossina* sperimentalmente infetta è infettante nelle prime 24 ore dal succhiamento, poi non lo è più per 14 giorni e quindi lo ridiviene perchè il parassita si è moltiplicato ed è andato a localizzarsi nelle glandole salivari.

c) *Glossine*. — La *glossina palpalis* si trova sulle rive dei grandi fiumi e dei laghi e nelle adiacenti boscaglie e non se ne allontana. La

glossina morsitans non presenta eguale predilezione. Entrambe, come ha scritto Bruce, sono *animali selvaggi* e vivono in aperta campagna. Si è però osservato che a differenza della *glossina morsitans*, la *glossina palpalis* ricerca le abitazioni umane e vi penetra. Essa succhia il sangue dei vertebrati (uccelli, mammiferi, rettili) specie di quelli semi acquatici (ippopotami, coccodrilli, grandi lucertole, aironi ecc.). La *glossina morsitans* ha meno avidità di sangue umano. Il maschio vola seguendo oggetti in movimento: animali selvaggi, bestiame, uomini. La femmina si ferma in luoghi oscuri in prossimità delle vie dove passano gli animali e li assale quando si avvicinano.

Le glossine vivono nelle pianure: eccezionalmente fino a 1200 metri. Non si allontanano facilmente dai luoghi ombrosi (foreste e paludi) dove risiedono: al massimo 50 m. (salvo quando sono trasportate dagli animali sui quali succhiano). Esse sono vivipare nel senso che «le giovani sono nutrite dal sangue della madre nel suo proprio corpo e che nascono allo stato di larve mobili» (Bruce).



Fig. 35. — *Glossina palpalis* (notevolmente ingrandita).

[Studi recenti hanno dimostrato l'identità del *Tryp. rhodesiense* col *Tryp. bruzei* (Bruce, Harvey, Hamerton). Esso è patogeno per le capre, pecore e cani e piccoli animali di laboratorio.

Il *Tryp. gambiense* ed il *rhodesiense* sono due specie diverse? La questione è ancora sub-judice sebbene, ad eccezione di Taute, Mesnil ed altri, si schierino per la diversità delle due specie la grande maggioranza degli osservatori. È certo che il *Tryp. gambiense* a differenza del *rhodesiense*: 1° è più virulento sugli stessi animali da esperimento (topo, ratto, cavia, coniglio, cane, pecora, ecc.); 2° provoca alcune lesioni specifiche nel cane (cheratite) e nella pecora (edema faciale); 3° presenta diversità nelle reazioni immunitarie; 4° si mostra più resistente all'*atoxyl*].

Potere patogeno. Tanto il Gambiense che il Rhodesiense sono patogeni per il topo, ratto, cavia, coniglio, scimmia, cane, pecora, cavallo, mulo ed asino.

Sintomatologia. — Sono stati distinti tre periodi:

I. *Periodo di incubazione.* — Si ammette che nei negri possa durare da due a tre settimane in media: negli Europei un periodo di tempo minore (dieci giorni). Non vengono accusati che lievi disturbi e moltissime volte sfugge all'attenzione la puntura della mosca tsè-tsè.

II. *Periodo febbrile o glandolare.* — La febbre si presenta con un

accesso acuto negli europei (Eckardt, Quantz), oppure con attacchi mai molto intensi nei nativi e con tipo intermittente o remittente. Alla febbre si accompagnano cefalea e dolori periferici, respiro e polso frequenti, ed una *eruzione eritematica* bene appariscente negli europei. Essa è costituita da chiazze simili all'eritema circinato con colorito rosso-vinoso e che sono sede di prurito. La sede di predilezione è il tronco, ma si possono



Fig. 36. — Malattia del sonno. Adenite cervicale.
(Da R. Koch).

osservare anche in altre parti del corpo. Altre volte, ma raramente, si ha un'eruzione di piccole *papule* che si coprono poi di vescicole e lasciano, scomparendo, delle macchie di colorito brunastro. Queste *tripanidi* spesso non sono visibili nei negri. Alle volte si notano associate ad edema. Ma il segno più importante di questo periodo è rappresentato dalla *tumefazione delle glandole linfatice del collo* (triangolo posteriore: segno di Winterbottom), che appaiono un po' molli e mobili. La tumefazione interessa poi altre glandole linfatice.

In questo periodo debbono essere segnalati due altri fenomeni morbosi: 1°) l'*iperestesia profonda* per la quale i malati urtando contro oggetti risentono un dolore intenso sproporzionato alla causa (Heckenroth, Ouzilleau e Kérandel) e non immediato all'urto (1-3 secondi di intervallo); 2°) la *tachicardia*: la frequenza del polso è sproporzionata alla temperatura. Si possono contare anche 120 pulsazioni con febbre mite. Ad essa può associarsi *polipnea* (Le Dantec).

Nel corso di questo periodo il colpito diviene anemico, dimagra e perde lentamente le sue forze. Non presenta disturbi dell'apparato digerente e renale. All'esame dell'addome si constata tumore splenico e congestione epatica.

III. *Periodo cerebrale o del sonno*. — Dopo lungo volgere di settimane e mesi con febbre, il colpito perde ogni attività fisica e si ottunde lentamente la sua intelligenza. Egli diviene apatico, parla poco, preferisce il silenzio e il riposo assoluto. In questo periodo si nota, si può dire, sino dal suo inizio un vero cambiamento di carattere. Poi appaiono: 1°) *tremori fini* che interessano la lingua e le labbra prima e poi anche le mani. Questo fenomeno può osservarsi anche nel periodo glandolare, ma eccezionalmente; 2°) una *debolezza nell'andatura*: non vi è paralisi nel vero senso della parola, ma debolezza nel sollevare i piedi. I riflessi superficiali sono normali: i profondi, esagerati prima e poi per-

duti. Il segno di Babinski è assente. Riflessi viscerali normali. Il riflesso pupillare è integro. Non segno di Argill-Robertson.

In taluni casi si constata un lieve grado di incoordinazione dei movimenti. In periodo avanzato di malattia oltre a contratture nei muscoli del collo o dagli arti compariscono: 1° *cefalea* alle volte violenta e che può associarsi a vertigine; 2° *sonnolenza* e *sonno letargico*. La sonnolenza appare sulle prime dopo il pasto e dura due ore o più. A questa, tratto tratto, si aggiunge una tendenza irresistibile al sonno prima del comparire della notte. Questi due periodi si avvicinano così che il malato non rimane sveglio che nelle ore del mattino. Nel sonno pomeridiano, se scosso violentemente, apre gli occhi e risponde a tono, ma poi grado a grado il sonno lo avvinghia per le 24 ore del giorno e gli stimoli della fame e della sete svaniscono. Quando lo si sveglia e gli si dà l'alimento si è veduto che talvolta lo tiene in bocca e non lo deglutisce.

Dalla sonnolenza al sonno e dal sonno al letargo (sonno apoplettico), al coma, è breve il cammino. In questo periodo si nota: *a*) incontinenza delle feci e delle urine; *b*) bradicardia e bradipnea; *d*) escare nelle parti sulle quali il malato decombe; *d*) ipotermia; *e*) fenomeni nervosi: convulsioni, contratture, eccitazioni anormali. La febbre si presenta in una prima fase con andamento irregolare e mai molto elevata. Si notano dei disturbi oculari fugaci: nebbie, fotofobia, dolori alla pressione del bulbo e talvolta segni di irite od irido-coroidite: (Morax).

L'apparato digerente può essere sede di disturbi: anoressia, nausea, vomito e talvolta diarrea o dissenteria. La denutrizione è progressiva. La pelle si fa secca ed i capelli possono cadere o scolorirsi.

Forme cliniche. — Gli scrittori francesi della malattia del sonno hanno descritto alcune *forme o varietà cliniche* che noi fugacemente additeremo: *a*) *maniaca*: in taluni esempi si avrebbe eccitazione, delirio di parola o d'azione fino alla mania; *b*) *epilettoide*: in soggetti che già avevano presentato lesioni cerebrali o disturbi. L'attacco epilettrico si svolge bruscamente e con tutte le sue caratteristiche: se si svolge in fase di miglioramento è segno di ricaduta; *c*) con *alterazione mentale*: comincia con una eccitazione cerebrale che porta a compiere atti delinquenti (Martin e Darrè); *d*) *spinale*: in questa vi sarebbe ipoestesia cutanea ed iperestesia profonda (ossa, muscoli e nervi); paresi e paralisi più o meno spiccate. I muscoli si atrofizzano ed interviene paralisi dei quattro arti con disturbi dei riflessi viscerali (sfinteri). Non si nota in essi reazione degenerativa, ma diminuzione della eccitabilità galvanica e faradica. I riflessi periosteali sono talvolta esagerati. La sindrome alle volte copia il quadro di un tumore cerebrale, o della pseudo-paralisi generale (Le Dantec).

SANGUE. — Il numero delle emazie va diminuendo man mano che la malattia avanza e con esse diminuisce pure la emoglobina. Eccezionali-

mente può aversi lo stato normale. Un fatto segnalato da Kanthack Dahram e da altri è una specie di auto-agglutinazione che si osserva allo esame del sangue a fresco: le emazie non si dispongono a rotoli di monete, ma ad ammassi o cumuli. Ciò avrebbe un significato diagnostico. I leucociti sono in numero normale con una lieve mononucleosi che nel periodo terminale della malattia cede il posto ad una polinucleosi. Esami chimici del sangue furono fatti nelle infezioni sperimentali da tripanosomi. Si trovò che l'alcalinità rimane pressochè normale.

URINA. — Nessun fatto anormale deve segnalare in rapporto all'agente causale della malattia.

Decorso. — Le glandole linfatiche che compariscono colla febbre divengono col progredire della malattia dure e piccole. La pelle in qualche esempio diviene dura e ruvida e può pure osservarsi una eruzione papulo-pustolosa al dorso delle mani ed agli avambracci.

Il potere sessuale normale nell'inizio, diviene in ultimo nullo.

La denutrizione è progressiva, scompare il pannicolo adiposo e le masse muscolari si assottigliano. I tremori crescono, la debolezza aumenta, si determina incontinenza delle feci e delle urine e compariscono sulla cute dei processi distrofici (ulceri da decubito). La intelligenza si obnubila ed il coma profondo si pronuncia come segno di prossima fine.

Durata. — La durata media è di tre anni (Bruce). Però in rarissimi esempi la malattia durò sino ad otto anni.

Anatomia patologica. — Le lesioni anatomiche hanno sede principalmente nel sistema nervoso e nei ganglii linfatici. Il cadavere si presenta profondamente emaciato, con rigidità conservata e con pelle presentante spesso ulcerazioni da decubito e da altre cause.

Aperta la teca cranica si nota che la dura madre non presenta che raramente aderenze all'osso e che il liquido cerebro-spinale è in aumento. La pia può presentare chiazze d'indurimento talvolta con fungosità rossastre ed echimosi. L'aracnoide pure può presentare inspessimenti a chiazze. Le circonvoluzioni cerebrali sono pianeggianti, la sostanza del cervello appare ora più consistente, ora molle ed edematosa con viva iniezione vascolare. Il midollo spinale è spesso congesto e può essere sede di circoscritte emorragie. Il liquido cerebro-spinale, aumentato, contiene leucociti e tripanosomi.

I ganglii linfatici di quasi tutto il corpo, sia superficiali che profondi (torace ed addome), possono apparire congesti ed in qualche caso con minuscole emorragie nel parenchima o con piccoli ascessi (infezione secondaria). Degli organi interni solo lo stomaco mostra spandimenti sanguigni della mucosa.

L'esame microscopico del cervello mette in evidenza due ordini di lesioni: 1°) una infiltrazione cellulare attorno ai vasi della pia ed aracnoide là dove vi è aumento di liquido cerebro spinale, e così in quelli del bulbo,

del cervelletto e della base del cervello o del midollo spin.; 2°) una proliferazione degli elementi della nevroglia con cromatolisi perinucleare delle cellule nervose specie a livello della corteccia cerebrale e del midollo allungato; meno in quello spinale. L'ependima dei ventricoli cerebrali può presentarsi inspessito per proliferazione di connettivo; anche quello del canale centrale del midollo spinale può presentare proliferazione. Il canale è dilatato.

L'esame microscopico dei ganglii linfatici mostra la presenza di plasmacellule (Marshall) e di cellule a forma di morula (Mott): queste ultime presentano nucleo eccentrico e protoplasma a granuli eosinofili. Si nota una proliferazione dell'endotelio dei seni linfatici; le cellule diventano fagociti. Il tessuto fibroso delle capsule e dei setti prolifera e le pareti dei seni e dei vasi linfatici si inspessiscono. I vasi sanguigni presentano una intensa congestione. Il nodulo linfatico appare circondato da una accumulazione di elementi cellulari linfatici, emazie e fagociti. Col tempo il tessuto fibroso aumenta e la ghiandola diviene dura. Nel *polmone* si nota iperemia: nel *cuore* e nei muscoli striati una infiltrazione cellulare con piccoli stravasi. Fegato non congesto. Milza tumefatta e dura (moltissime volte entra come fattore la malaria pregressa).

Complicazioni. — Sono in rapporto con altre cause di malattie: il parassita malarico, l'anchilostomiasi, lo schistosoma, gli stafilococchi ecc.

La complicazione più frequente è la meningite cerebro-spinale.

Laringite, edema della glottide, polmonite ed irite sono state osservate con una certa frequenza.

Diagnosi. — La tripanosomiasi si riconosce, nell'inizio, dalla tumefazione dei ganglii, dalla febbre e dall'eruzione esantematica, cui si aggiungono astenia, iperestesia profonda (segno di Kérandel), tremori della lingua (segno di Witerbottom). La febbre non è influenzata dal chinino epperò è facile escludere la *malaria*, il cui quadro del resto è assai diverso. Per evitare l'errore colla *poliadenite tubercolare o sifilitica* s'impone la oftalmoreazione e la reazione di Wassermann. In quest'ultimo caso è assai più spiccata la ricerca del tripanosoma coi metodi che ora illustreremo.

Diagnosi etiologica. — Si può fare: a) *esaminando il liquido cerebrospinale* estratto con puntura lombare. Si prendono 10 cmc. di liquido, si centrifuga e il sedimento viene colorato col liquido di Giemsa. Risultato quasi costantemente positivo (Castellani); b) *esaminando il sangue periferico* tolto dal dito o dal lobulo dell'orecchio. Si può procedere: 1° con esame a fresco, tra due lamelle o in goccia pendente: ma il risultato è spesso nullo; 2° colla centrifugazione del sangue (10 cmc.) in soluzione di citrato di sodio: il sedimento va colorato col Giemsa (metodo di Nabarro). Con questo metodo Dutton e Todd hanno esaminato i leucociti e vi hanno trovato dei tripanosomi; c) *esaminando il succo dei gangli linfatici*: con

una siringa di Pravaz sterile si punge il ganglio, si leva il succo e lo si colora col Giemsa. Risultato molto spesso negativo; d) coll'*inoculazione degli animali suscettibili*: da 10 a 20 cmc. di sangue vengono inoculati nella scimmia, nella cavia e nel cane. Metodo sicuro ma lento.

Prognosi. — Un tempo si riteneva quasi costantemente letale. Da quando però si è istituita metodicamente la cura con atoxyl e tartaro stibiato la prognosi è meno nera.

Se si osserva il malato nel periodo delle poliadenite iniziale allora coll'isolamento, colle migliorate condizioni igieniche, e coll'uso dell'atoxyl, o del tartaro emetico si può avere o guarigione (rara), o notevole miglioramento. La guarigione può essere apparente. È definitiva quando l'iniezione del sangue del paziente fatta in animale recettivo in due diversi e lontani periodi di tempo dà risultati negativi.

La prognosi è in relazione:

a) alla specie del tripanosoma: il *tripanosoma gambiense* osservato nell'Uganda e Congo francese determina una malattia a decorso più rapido (Laveran e Mesnil) che in altre regioni; b) alla resistenza dei colpiti ed alla diligenza nel seguire il trattamento curativo.

Terapia. — Sono stati usati moltissimi medicamenti. Quello che ha dato i migliori risultati è l'atoxyl; vien dopo il tartaro emetico. L'atoxyl si usa per iniezione nella dose da 10-15 ctgr. ogni tre giorni per almeno due anni (Manson); o 40-50 ctgr. per iniezione ogni cinque giorni (Brodén e Rhodain). Koch consiglia dosi più alte (mezzo grammo e più) ravvicinate. La iniezione di atoxyl è sempre seguita da elevazione febbrile. Per i danni alla vista che l'atoxyl può produrre si sono consigliati: la soamin (stesse dosi dell'atoxyl), l'arsenofenilglicin, il liquore arsenicale di Fowler, ma sono inefficaci. Il salvarsan e neosalvarsan fanno sparire dal sangue i tripanosomi nel secondo periodo, ma nel terzo non danno risultati benefici come coll'atoxyl.

Il chinino non avrebbe alcuna influenza sulla malattia. L'idrochinina proposta da Morgenroth e Halberstadter avrebbe effetto preventivo e curativo nella tripanosomiasi sperimentale. I sali di antimonio si sono pure dimostrati efficaci contro la tripanosomiasi sperimentale (Plimmer e Thomas). Epperiò accanto all'atoxyl possono prendere posto i preparati antimoniali. Le iniezioni sottocutanee ed endomuscolari di *tryxidín* (Kolle) sono dolorosissime, epperiò Manson consiglia di somministrare il medicamento per clistere o per bocca. Si consiglia anche l'uso delle iniezioni endovenose (5-10 ctgr. %) di tartaro stibiato oppure le iniezioni sottocutanee col medicamento sciolto in olio di oliva sterile. Si registrano con questo metodo casi di guarigione. Si sono usati anche atoxyl e mercurio associati: il primo per iniezione endomuscolare; il secondo per iniezione endovenosa (Low e Castellani) col metodo

di Baccelli, ma senza utile risultato. Ugualmente atoxyl e orpimento contemporaneamente, il primo per iniezione, il secondo per os in pillole contenenti 10 ctgr. l'una di medicamento (due o tre volte al giorno). Laveran e Thirosex affermano d'avere avuto buoni risultati.

Altre combinazioni: atoxyl e *afridol* (Mesnil) atoxyl e *paraftucin* (Ehrlich), *safranina* ed atoxyl etc. furono di recente usate ma senza successo.

Profilassi. — Bagshawe ha proposto di insegnare ai nativi le principali notizie intorno alla malattia ed alla causa che la produce per averne la cooperazione per combatterla.

La lotta deve essere fatta dai Governi coll'intento: *a*) di praticare l'ispezione delle zone colpite dalla malattia ed impedire la penetrazione in esse delle popolazioni nomadi; *b*) di segregare i malati in distretti dove non si osserva la glossina e dove le condizioni climatiche non favoriscono lo sviluppo del tripanosoma nella mosca; *c*) di distruggere le boscaglie presso i corsi d'acqua dove vivono le glossine e dove sono i villaggi dei nativi; *d*) di distruggere gli animali (antilopi?) che rappresentano il serbatoio del tripanosoma (*Rhodesia*); *e*) di raccomandare all'infermo di evitare con ogni mezzo (vesti, stivali alti, unguenti, gambali, guanti ecc.) la puntura della glossina; *f*) di praticare immediatamente sulla sede della puntura pennellazioni con tintura di jodio o di formalina (2 ½ %).

B) TRIPANOSOMIASI AMERICANA (OPILAÇÃO)

(*Tiroidite infettiva*).

Definizione. — È una malattia infettiva a decorso acuto o lento, caratterizzata da febbre, da infiammazione della tiroide con edema palpebrale e tumefazione delle glandole linfatiche e della milza, da fenomeni nervosi di notevole gravità e talvolta da esito letale. È determinata da una nuova specie di tripanosoma: *Schizotripanum Cruzi*.

Storia. — È una tripanosomiasi umana, però differente, negli effetti sull'uomo, da quella africana. Chagaz durante una campagna antimalarica, esaminando nello stato di Minas (Brasile) dei *Reduvius* li vide coll'intestino ripieni di tripanosomi che coll'esperimento potè dimostrare patogeni per la scimmia. Ricercando la Patologia umana nei paesi dove quegli insetti sono molto diffusi, egli potè constatare che i bambini sono spesso colpiti da una malattia caratterizzata da febbre a lento decorso, da tiroidite e da anemia profonda. Nel sangue di questi bambini, in periodo febbrile, Chagaz potè mettere in evidenza dei tripanosomi identici a quelli trovati nei *Reduvius*. Il sangue inoculato negli animali (cani, gatti, cavie) riprodusse la infezione.

Etiologia. — Questo tripanosoma, detto *schizotripanosoma*, ha peculiari caratteristiche morfologiche. Esso si trova nel sangue o libero, od

entro i globuli rossi. Le forme libere presentano il blefaroblasto a forma ovale situato presso l'estremo posteriore con un'appendice di sostanza cromatica, dalla quale muove il flagello. Il trofonucleo presenta forma ovale od a bastone ed è provveduto di centrosoma. In altre forme il blefaroblasto è più rotondo e sottile e non ha appendice cromatica. Le forme intraglobulari sono completamente od incompletamente contenute entro la sostanza globulare, il flagello compreso. Ciò è contraddetto da alcuni osservatori: Neumann, Mayca. Il tripanosoma *Cruzi* non ha la caratteristica di presentare divisione longitudinale entro il sangue periferico o nell'interno degli organi. Il parassita penetra nei capillari del polmone dove perde il flagello e la membrana ondulante. Qui, in seguito, si curva lentamente ed in maniera che i due estremi vengono a toccarsi ed a fondersi nel mentre il nucleo si porta verso l'estremo flagellato. Si forma così prima un anello eppoi, per la fusione, una specie di disco. Il blefaroblasto o sparisce o si fonde col nucleo. Da que-

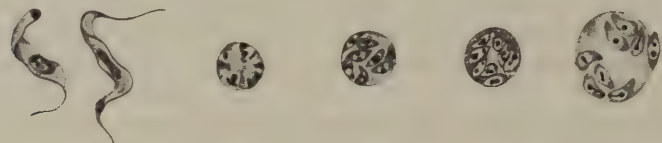


Fig. 37. — Schizotripanosoma *Cruzi* e forme di sviluppo nel polmone.

sto si generano otto merozoiti con blefaroblasto taluni; altri senza. I primi sono considerati come *micro*, i secondi come *macrogameti*. I merozoiti si liberano dalla membrana in cui sono raccolti, e, come i merozoiti del parassita malarico, entrano nelle emazie ove completano lo sviluppo provvedendosi di flagello. Dal globulo rosso passano poi nel plasma sanguigno. Una riproduzione asessuata ha luogo invece: o nelle cellule endoteliali del polmone, o nel muscolo cardiaco, o nella nevroglia. Qui il tripanosoma è sprovvisto di flagello e di membrana undulante. Nel suo sviluppo nei vari organi induce lesioni che determinano il quadro clinico.



Fig. 38. — *Conorrhinus megistus*.

Trasmissione della malattia. — L'ulteriore sviluppo ha luogo in una cimice (*Conorrhinus megistus*) che è molto numerosa nello Stato di Minas. Nell'intestino medio dell'insetto si trovano forme ovoidi, od in segmentazione: nella parte post. di esso delle forme a critidia munite di flagello. Il *Conorrhinus megistus* (*Lamus*) appartiene ai *Reduviidi*. E' un insetto avido di sangue che vive nelle abitazioni della gente povera e sporca, che punge di solito sulla faccia e nelle ore notturne. Si presenta con

un colorito scuro e con striscie di un rosso vivo che hanno sede sull'addome.

Sintomatologia. — La malattia decorre in maniera acuta o cronica.

FORMA ACUTA. — Comincia con un violento attacco di febbre che assume tosto andamento continuo-remittente. Colla febbre si accompagna una rapida tumefazione della tiroide, edema della faccia che crepita alla palpazione, e tumefazione delle glandole del collo e di altre regioni. Appariscono edemi fugaci in altre parti del corpo e può presentarsi albumina nelle urine. La *milza* si tumefà prontamente e si fa sede di dolore; il *fegato* pure ingrandisce. Possono manifestarsi segni di meningite o di encefalite. Dopo il primo periodo febbrile può aversi una fase apiretica durante la quale non si vedono nel sangue i parassiti come già nel periodo febbrile. Altri attacchi possono ripetersi sotto i quali o l'infermo (di solito bambini) muore, oppure passa allo *stato cronico* di malattia. Chagaz dal predominio di taluni sintomi di questa fase ha descritte le seguenti varietà o forme della malattia:

a) *Forma pseudo-mixedematosa*: in questa si ha, di solito, ipertrofia dei due lobi laterali della tiroide, o, più raramente quella del lobo mediano. A seconda che si tratta di bambini della prima o della seconda infanzia la pelle può apparire di un pallore anemico, oppure con un colore più o meno nettamente bronzino. I ganglii linfatici del collo, delle ascelle e dei cubiti sono tumefatti, la milza pure tumefatta e così il fegato. Però non sempre questi due ultimi eventi si osservano. Si può riscontrare lieve movimento febbrile. Il polso è spesso tachicardico senza aritmia; la pressione arteriosa è bassa. Nel campo del sistema nervoso furono segnalate convulsioni.

b) *Forma mixedematosa*: in questa si osserva atrofia della tiroide associata ai noti sintomi del mixedema: pelle ruvida, pallida, con edema duro, perdita dei peli; obnubilazione ed arresto di sviluppo mentale nei bambini, o perturbamenti negli adulti. Si nota pure in questa forma la poliadenite e, con una maggiore frequenza che nella precedente, la congiuntivite od altre affezioni oculari.

c) *Forma cardiaca*: in questa, rara, dominano i disturbi cardiaci sotto forma di aritmia, con tachicardia, facile affanno, tosse, oliguria, ecc. (*Rhytmus nodalis*: Mackenzie).

d) *Forma nervosa*: in questa assieme ai principali sintomi della malattia si hanno segni di lesione dei centri nervosi. Quando è colpito il cervello possono apparire i quadri della paralisi bulbare sup. o della pseudoparalisi bulbare, dell'atetosi, ecc. Quando è colpito il midollo spinale si ha la paraplegia spastica.

FORMA CRONICA. — Vi è poi un'altra *forma* «forma a ricadute» nella quale nuove esacerbazioni della malattia aggravano l'andamento cro-

nico di essa. Si osserva in soggetti che hanno tiroide ipertrofica e segni di insufficienza delle capsule surrenali. Vi è febbre alta e maggior gravità del quadro: la mortalità è grande. Nel sangue sono scarsi i parassiti.

SANGUE. Venne osservata una diminuzione dei globuli rossi e della emoglobina, ma il valore globulare è normale. Il peso specifico è diminuito. Riguardo alla formula leucocitaria bisogna distinguere i casi ad andamento acuto da quelli a decorso cronico: nei primi vi è una macrofocitosi (Díaz).

Anatomia patologica. — Nella *cavità cranica*: si constatano segni di viva iperemia della dura madre e segni di meningo-encefalite o di leptomeningite. I parassiti invadono soprattutto i nuclei centrali, il ponte ed il midollo ed attaccano le cellule della nevroglia e rispettano

quelle nervose. Al collo: la tiroide si presenta ipertrofica in parte (2 lobi) o totalmente: in essa sono presenti i parassiti in gran numero, i ganglii linfatici sono tumefatti. Nel torace: versamento di liquido nella cavità pericardica ed in quelle pleurali. Il cuore presenta i segni di una grave miocardite: il pericardio appare coi segni della flogosi emorragica: Non si sono osservate lesioni delle valvole e dei vasi. Nei polmoni

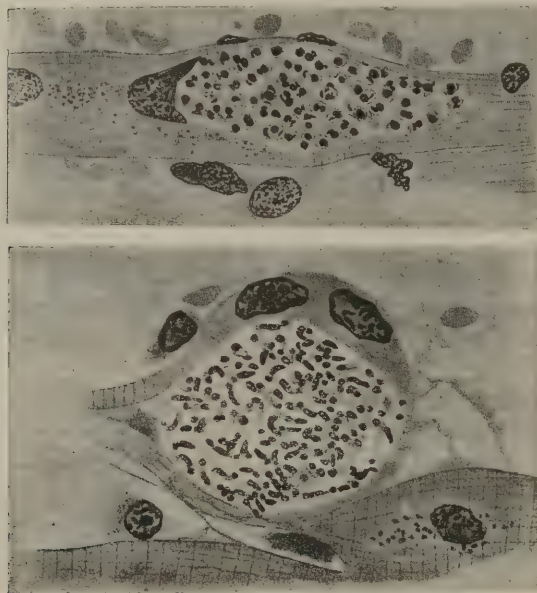


Fig. 39. — Sviluppo del tripanosoma nei muscoli striati.

nessuna caratteristica lesione. I ganglii linfatici peribronchiali sono tumefatti. Nell' *addome*, oltre una lieve effusione di liquido, si constatano: tumefazione della milza che è molto molle; tumefazione delle glandule mesenteriche; fegato in istato di degenerazione grassa. I reni e le capsule surrenali possono presentare i parassiti.

In complesso: il parassita, nella forma che ricorda la *Leishmania*, dopo la tiroide, invade i tessuti di vari organi, ma segnatamente il

tessuto muscolare e con predilezione quello del cuore e provoca versamenti cavitari multipli. Probabilmente esso da luogo a formazione di tossine flogogene.

Conseguenze. — In taluni casi che vanno a guarigione Chagaz ha osservato l'*infantilismo*.

Diagnosi. — La malattia può, nella forma cronica, essere confusa:

a) coll'*anchilostomiasi*. In questa però l'anemia è più rilevante, la febbre minima; le caratteristiche feci scure e la presenza delle uova in esse, valgono ad eliminare ogni errore diagnostico;

b) colla *malaria*. Però è da ricordare che in questa l'attacco febbrile ha note caratteristiche nell'ora di cominciare e nel modo di terminare. La milza si tumefà più rapidamente che nelle tripanosomiasi: nel sangue si osserva il parassita malarico;

c) col gozzo a forma *mixedematosa* o *pseudo-edematosa*. Per eliminare subito ogni dubbio si ricercherà il tripanosoma nel sangue.

Prognosi. — La percentuale della mortalità non è stata ancora data con certezza. Certo è che la malattia può essere mortale nei casi acuti, come in quelli a decorso cronico con periodiche esacerbazioni.

Terapia. — Viene fatta con atoxyl solo, o con atoxyl-tartaro stibiato. Nel tempo stesso si cura l'insufficienza tiroidea con tiroiodina. Per i sintomi cardiaci e nervosi la cura è sintomatica.

Profilassi. — Bisogna distruggere il *Conorrhinus megistus* od evitarne le punture e ricordare che il parassita rimane nel sangue dei malati per più d'un anno anche quando sono allontanati dal luogo dove caddero infermi.

BIBLIOGRAFIA.

A) *Malattia del Sonno.*

Bruce, Minchin a. Sambon. *Proceedings of the first intern. Conference on Sleeping Sickness*. London, 1907. — C. Bagshawe. *Sleeping Sickness Bulletin*. Sleeping sickness Bureau. Londra. — C. Bagshawe. *Tropical Diseases Bulletin*. Imperial Institute. Londra. — Bruce, Nabarro a. Greig (1903-1908). Reports of the Sleeping Sickness Commission of the Royal Society. Londra. — Hodges, Minchin, Tulloch and etc. Reports of the Sleep. Comm. of the Roy. Society (1902-1908). — Dutton a. Todd. *Memoirs XI*. Liverpool School of Trop. Med. 1903. — A. Castellani. Reports of the Sleep. Commis. of the Royal Society, 1903. — Laveran et Thiroux. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, XXII. Febbraio, 1908.

Le pubblicazioni sulle malattie del sonno non si contano quasi più tanto sono numerose e continue.

B) *Malattia di Chagaz.*

Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. Rio Janeiro (Anni 1909-1910-1911-1912-1913). — Chagaz. *Arch. für Schiff's und Tropenhygiene* 1909 (Pag. 120 e 351). — Id. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* (1911). — Id. *Brasil Medico. Rio de Janeiro* (1912).

Lavori di Diaz, Guerreiro e Vianna riguardanti il sangue, il ricambio materiale e le localizzazioni parassitarie stanno nelle *Memorias dell'Ist. O. C.*

CAPITOLO IX.

S p i r o c h e t i .

I. Febbre ricorrente. - Tifo ricorrente. - Febbre a ricadute.

(Relapsingfever - Rückfallfeber).

Generalità. — La febbre ricorrente è una malattia infettiva acuta determinata da particolari microrganismi, *gli spirocheti*, e caratterizzata essenzialmente da periodi febbrili alternantisi con periodi di apiressia e da tumore acuto di milza.

Notizie storiche. — Confusa per lungo tempo colla malaria, questa malattia cominciò ad assumere individualità propria quando Henderson in Inghilterra ne mise bene in evidenza la sindrome e dimostrò che essa non presenta identità con quella della infezione malarica. Da allora, oltre nuovi e più attenti studi in Inghilterra ed in Germania, altri se ne fecero nelle regioni tropicali ed essa venne trovata in Egitto (Griesinger), nell'isola della Riunione (Mac Auliffe) ed a Bombay (van Dyke Carter). Devesi ad Obermeyer la scoperta nel 1873 dell'agente patogeno della malattia che si osserva in Europa, cioè dello spirochete che dallo scopritore prese l'aggettivo qualificativo. Data da essa non solo la identificazione della tifoide biliosa osservata in Egitto colla febbre ricorrente europea, ma anche il riconoscimento di questa forma anche nell'Asia, nell'Africa e nell'America. In seguito lo studio più attento della sindrome clinica, dei veicoli che diffondono l'infezione fra gli umani e degli spirocheti, condusse a stabilire varietà di forme cliniche, dipendenti da specie o varietà diverse di spirocheti patogeni.

Etiologia. — Gli spirocheti sono elementi cellulari conformati a spirale. Sono divisi in due sotto famiglie:

1°) *Spirillacee* (nuova famiglia). Elementi non flessibili. *Generi: spirillum, vibrio* (Migula). 2°) *Spirochetacee* (seconda famiglia). Elementi flessibili. *Generi: a) Spirocheta; b) Treponema*; ma oggi gli studiosi ritengono che la prima famiglia non debba essere considerata come facente parte degli Spirocheti.

Al genere *spirocheta* della seconda famiglia appartengono i germi generatori della forma ricorrente che sono dei filamenti esili, disposti a spirale, dotati di movimento ondulatorio dovuto ad un flagello che si trova ad una delle estremità. Lo *spirocheta* è lungo da 15 a 40 micron, largo 0.25 e con un ciglio terminale (flagello) lungo da 5 a 7 micron. In taluni molto lunghi si possono vedere due flagelli, ma in questo caso, nella parte mediana, si nota una linea o spazio chiaro che indica l'inizio della divisione trasversale del paras-



Fig. 40. — *Spirocheta*
Obermeyerl.

sita da molti ancora ammessa. Sembra che esistano cilia finissime ai margini dello spirocheta, ma ne è difficilissima la dimostrazione. In taluni si nota membrana ondulante (*Spirocheta Balbiani*).

La moltiplicazione avviene per divisione. Alcuni studiosi hanno ammesso che tali organismi presentino un ciclo vitale: nei periodi di riposo si avrebbero forme rotonde a guisa di piccoli ammassi. Gli spirocheti si colorano con molta difficoltà. Nei preparati a secco il liquido di Giemsa riesce stupendamente a colorarli. Günther consiglia il seguente metodo: lavare il preparato a secco con una soluzione acetica al 5 %; neutralizzare l'acido esponendo il preparato ai vapori di ammoniacca e quindi lasciarlo per 10 minuti nel violetto di genziana di Ehrlich. Entro i tessuti si possono mettere in evidenza col metodo di Levaditi dell'impregnazione al nitrato d'argento.

Culture degli spirocheti. — Fino a questi ultimi tempi tutti i tentativi culturali fatti sugli ordinari terreni erano riusciti vani. Si deve proprio a Noguchi il primo e decisivo passo su questo argomento. Egli è riuscito ad ottenere in cultura lo spirochete della febbre ricorrente procedendo nel modo seguente. In un tubo da cultura, debitamente sterilizzato, si mette un piccolo frammento di rene di coniglio appena ucciso. Indi si aggiungono alcune gocce di sangue di topo infetto da spirochetosi e subito dopo 15 cmc. di liquido sterile di ascite o di idrocele. Si lascia cadere sulla superficie del liquido uno strato di olio di paraffina sterile e quindi si mette il tubo in termostato a 37°. Usando il sangue del topo entro le 48-72 ore dall'avvenuta inoculazione, Noguchi ha veduto moltiplicarsi gli spirocheti per divisione longitudinale. Non solo, ma potè ottenere trapianti fino alla quarta generazione.

In questi ultimissimi tempi si è raggiunto il medesimo intento sostituendo al pezzetto di rene un coagulo di sangue di cavallo, il cui siero diluito due volte con soluzione fisiologica può pure essere usato invece del liquido ascitico o dell'idrocele. Con questo metodo Hata ha veduto iniziarsi la moltiplicazione per divisione già al 2° giorno; al 5°-7° era massima. Egli ha potuto ottenere 27 passaggi.

In tempi recentissimi si è ammesso, e con fondamento di osservazioni, che gli spirocheti presentino un *ciclo vitale*: vi sarebbero cioè forme rappresentate da *ammassi rotondi* (periodi di riposo) accanto alle forme a spirale.

Varietà di spirocheti. — Il primo studiato fu quello di Obermeyer e si credette che non ne esistessero altri di patogeni per l'uomo. Ma le indagini fatte in malati di febbre ricorrente nell'Asia, nell'Africa ed in America ne misero in evidenza tre altri e cioè:

1°) lo *spirocheta Carteri*, generatore della febbre ricorrente indiana (e del Tonchino?).

2°) lo *spirocheta Duttoni*, o *africano*, generatore della febbre ricorrente africana;

3°) lo *spirocheta americano* (Novy e Knapp) generatore della febbre ricorrente che si osserva in America.

Accanto a queste specie se ne sono descritte due altre: lo *spirocheta berbera* di Algeria (nuova specie secondo Sergent e Foley) e lo *spirocheta berbera* (?) dell'Egitto (Balfour).

Forme di spirochetosi in animali. Vennero osservate:

1°) *Nei gallinacci* (Marchoux e Salimbeni), la malattia è trasmessa dall'*Argas reflexus* ed *A. miniatus*.

2°) *Nei bovini* (*spirocheta Theileri*), trasmessa per opera del *riphicep. decoloratus*;

3°) *Negli ovini* (*spirocheta ovina*: Blanchard);

4°) *Negli equini* (*spirocheta equi*);

5°) *Nei sorci e nei ratti* (*spirocheta muris*) scoperta da Carter.

Altre specie furono trovate nella lontra, nei pipistrelli e pesci.

Queste varietà o specie si differenziano in parte morfologicamente ed in parte per le loro differenti proprietà patogene negli animali da esperimento. Essi possono infettare questi animali i quali a loro volta possono divenire immuni contro nuove iniezioni di spirocheti della stessa, non di differente specie.

Sembra, ma non è ancora definitivamente accertato, che la specie spirochetica possa essere identificata con una reazione agglutinante specifica. Il siero capace di tale proprietà si ottiene dopo ripetute iniezioni di spirocheti nel peritoneo del coniglio. Per quelli di Obermeyer e di Dutton la fissità della specie è certa.

Ecco in questo quadro tracciate le proprietà morfologiche e biologiche delle singole specie.

Caratteri differenziali degli Spirocheti patogeni

SPIROCHETI	EGIZIANO (Spir. berbera ?)	ALGERINO (Spir. berbera) (nuova specie)	EUROPEO (Spir. Obermeyer)	AFRICANO	AMERICANO	ASIATICO
Lunghezza minima	12-13,5 μ	12 μ	12 μ	13 μ	7-9 μ	12 μ
Figura	Ondulazioni larghe, irregolari	Idem	Spirale	Ondulazioni aperte	Spirale regolare	Ondulazioni larghe
Flagello	?	?	Cilia (?)	Cilia (?)	Terminale	?
Animali suscettibili all'infezione . . .	Gerbil ma debolmente. Scimmia (Cercopiteco).	Topi e ratti con difficoltà: scimmie (macaco, cinesi, nocetali)	Piccoli roditori, dopo il passaggio attraverso le scimmie	Piccoli roditori ed altri animali	Piccoli roditori molto suscettibili	Piccoli roditori con difficoltà
Trasmissione	Da Gerbil a Gerbil da scimmia a scimmia no (probab.)	Datopoatopo con difficoltà: non da scimmia	Da scimmia a scimmia e da topo a topo	Da scimmia a scimmia e da topo a topo	Da scimmia a topo a topo	Idem
Decorso nell'uomo	Grave e pericoloso	Grave e pericoloso	Uno o due attacchi febbrili	Grave, quattro o cinque attacchi	?	Grave: uno o due attacchi
Parassiti nel sangue umano	In numero variabile	Idem	Presente in gran numero	Rari assai	?	Variable
Trasmissione naturale	Col pidocchio (?)	Col pidocchio (?)	Col pidocchio e cimice (?)	Col la zecca (Ornithor. moubata)	Col la zecca Argas pers.)	Col pidocchio (?)
Siero-reazione	?	?	Immun- siero senza effetto sullo Sp. Novyi e Duttoni	Immun- siero sullo Sp. Obermeyer, Novyi ed Obermeyer	Idem: sullo Sp. Obermeyer, Dutton e Carteri	Idem: senza effetti sullo Sp. Novyi

Modo di trasmissione delle febbri ricorrenti. — La trasmissione della malattia da uomo ad uomo avviene per mezzo di insetti succhiatori di sangue.

Sembra accertato: 1° che lo spirocheta di Obermeyer viene inoculato dal pidocchio e dalla cimice; 2° che lo spir. di Dutton sia trasmesso a mezzo di una zecca (*Ornithodoros moubata*) e forse anche del pidocchio (Sergent, Nicolle); 3° che la trasmissione dello spir. americano avvenga a mezzo dell'*Argas persicus* (*A. talaje e turicata*); 4° che la trasmissione dello Spir. berbera avvenga col pidocchio dei vestiti (Sergent e Foley).

Dagli studi di Leishman risulta che nella zecca l'infezione si trasmette per eredità.

Cause predisponenti. — Notiamo le seguenti: 1° la mancanza di ogni regola igienica del corpo, poichè questa favorisce la presenza di parassiti sul medesimo; 2° l'età: sono più di frequente colpiti i bambini perchè facilmente infestati dai parassiti, specie nelle regioni tropicali; 3° la professione: sembra che siano a preferenza colpiti i medici, gli infermieri e le lavandaie. Nel 1843 ad Edimburgo furono colpiti 5 medici, quasi tutti gli studenti di medicina e molti infermieri; 4° gli agglomeramenti: in una famiglia povera quasi tutti i membri vengono colpiti. Là dove sono più folti gli agglomeramenti, ivi si ha il numero maggiore di casi.

La malattia viene spesso importata da una regione all'altra per mezzo di malati. Può avvenire contagio da sano a malato per contatto, come anche per mezzo di oggetti toccati dagli infermi o di prodotti contenenti lo spirocheta (infezione per la via delle mucose).

Nelle regioni tropicali le epidemie di tifo esantematico sono precdute, accompagnate o seguite da epidemie di febbre ricorrente, la quale si mostra prevalente nelle stagioni fredde o delle piogge.

Sintomatologia. — È essenzialmente costituita dalla febbre che esplode ad accessi di durata varia a seconda della specie spirochetica.

Primo attacco febbrile. — La febbre colpisce d'improvviso l'infermo con un brivido intenso e tale da far sbattere i denti e talvolta tremare l'infermo. La temperatura prontamente raggiunge il massimo di elevazione accompagnandosi ai seguenti sintomi: 1° cefalea, a sede prevalentemente frontale, con notevole prostrazione delle forze e dolore ai lombi ed agli arti; 2° disturbi gastrici fra i quali è spesso presente il vomito: la lingua si fa sporca, viva la sete, forte l'anoressia; 3° tumefazione della milza, che può anche divenire dolente, ed a tumefazione del fegato. Il polso si fa frequente e debole. Verso il 3° o 4° giorno può comparire l'itterizia che dipende da stato pleiocromico e non da catarro delle vie biliari. L'urina diminuisce in quantità, l'urea si trova in aumento non solo relativo, ma assoluto; l'albumina in tenui tracce è presente in una buona percentuale dei casi (30-40 %).

Nelle forme gravi, oltre la cefalea, si può avere insonnia, agitazione

ed anche delirio. Così può essere rapido l'intervento sia dell'itterizia che di stati congestivi del polmone e dell'intestino (diarrea).

Il primo attacco della febbre ricorrente europea dura da 7 a 10 giorni. La caduta della febbre che ha raggiunta una temperatura oscillante da 39-5 a 40-5 e più, avviene per crisi in poche ore e con un profuso sudore. Con la caduta della febbre cessano la cefalea, i dolori, i disturbi gastrici, ma rimane la prostrazione che iniziata colla febbre si era

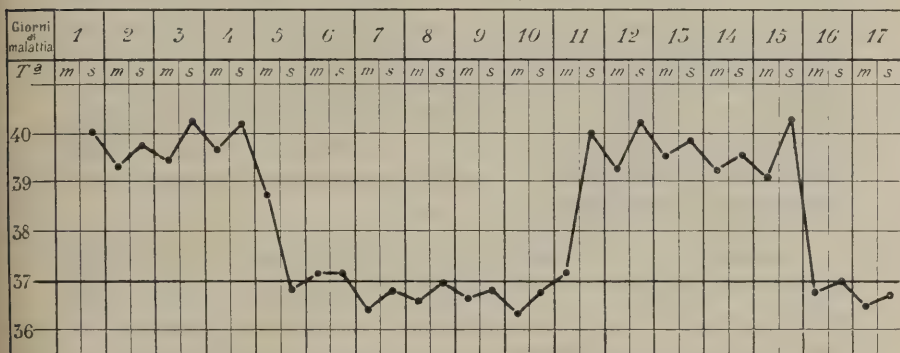


Fig. 41. — Febbre ricorrente (Tripoli. Osserv. personale).

accresciuta colla comparsa dell'itterizia. Le urine si emettono con maggior frequenza ed in maggior quantità, la sensazione di appetito ritorna e con essa quella del benessere. Ma, di regola, dopo 4-14 giorni si determina un:

Secondo attacco febbrile. Questa ricaduta avviene quasi costantemente. L'accesso febbrile riproduce per intero il quadro del primo attacco, ma dura meno: di solito da due a quattro giorni. Però nelle forme gravi può aversi un vero e proprio stato tifoide: stupore, cofosi, vaniloquio e vomito talvolta emorragico, o grave epistassi od emorragia intestinale. Anche nel secondo attacco la milza si tumefà nuovamente e più di prima e l'ittero può pure ricomparire e più intenso. Nei casi mortali si ha coma ed estrema debolezza cardiaca: la morte può avvenire per cardioparalisi.

A questo secondo attacco può seguirne un terzo ed eccezionalmente un quarto ed un quinto.

Varietà cliniche della febbre ricorrente. — Essa può essere costituita: 1° o da un solo accesso - *sinoca semplice*: si osserva nelle epidemie miti; 2° o da ripetuti attacchi febbrili o recidive, d'onde il nome che le fu dato ed è questa la forma più frequente; 3° oppure può presentarsi con itterizia ed allora essa prende il nome di *febbre ricorrente biliosa*, la quale corrisponde a quella che Griesinger denominò: tifoide biliosa.

Complicazioni. — Fra queste vanno notate: 1° l'emorragia uterina e l'aborto; 2° la diarrea o la dissenteria, ma queste solo eccezionalmente; 3° foruncoli, adeniti, orchiti, parotiti.

Patogenesi. — Lo spirocheta si trova nel sangue e nella milza solo durante il periodo febbrile. Esso ricompare nel sangue ad ogni nuovo attacco e provoca l'elevazione della temperatura. Sembra che nella milza avvenga un attivo fagocitismo. In essa si trovano delle vere infiltrazioni leucocitarie, dei leucocitomi, dove si osserva il fagocitismo in parola. Nei leucociti del sangue circolante pure si trovano germi inglobati, ma il più spesso sono liberi nel plasma. A spiegare la ricorrenza degli attacchi si è ammesso che nel periodo dell'apiressia non tutti gli spirilli scompaiono dal sangue: quelli che rimangono sono i più resistenti e moltiplicandosi, riproducono la febbre fino a che non si provoca una formazione di anticorpi capaci di farli sparire.

Immunità. — La immunità conferita dagli attacchi non dura più di 4-5 mesi. In questo periodo si può dimostrare la presenza di immuncorpi nel siero.

Anatomia patologica. — Le lesioni interessano vari organi, ma segnatamente: 1° la *milza*: questa è sempre notevolmente aumentata di volume, che in taluni rarissimi casi è decuplato; la consistenza è un po' molle; la capsula tesa e lucente; il parenchima, al taglio, appare molle non spappolabile, con colorito rosso-scuio; i follicoli tumefatti e sporgenti. Nelle forme gravi può presentare dei veri infarti emorragici e, sebbene eccezionalmente, alle volte anche rottura della capsula; 2° il *fegato*: appare aumentato di volume, con capsula distesa, parenchima un po' denso di sangue con vasi biliari dilatati e cistifellea turgida di bile; 3° i *reni*: si presentano aumentati di volume per tumefazione della sostanza midollare che presenta un colorito tendente al giallastro; nei casi gravi si hanno le note anatomiche di una vera nefrite acuta; 4° il *cuore* ed i *muscoli striati* i quali presentano delle lesioni degenerative delle fibre per cui appaiono molli, pallidi, friabili; 5° il *midollo osseo*: vi si osservano focolai disseminati di midollo poide.

Diagnosi differenziale. — Nella ricorrente europea la diagnosi differenziale può essere istituita: 1° colla *febbre tifoide*: ma è facile eliminare l'errore considerando lo speciale modo d'ingruire della febbre, la rapida tumefazione della milza e del fegato ed il possibile intervento dell'itterizia; 2° coll'*influenza a forma grave*: questa però è caratterizzata da sintomi delle vie respiratorie che prontamente si stabiliscono e, invece, mai o quasi mai si osservano nella febbre ricorrente; 3° colla *malaria*: ma questa ha un particolare decorso termico, non si presenta all'inizio la tumefazione epatica: il chinino di solito la tronca; 4° colla *febbre gialla*, ma il partico-

lare decorrere della temperatura in questa malattia, il vomito scuro e la barra epigastrica mettono facilmente sulla via della diagnosi.

Prognosi. — Nella varietà che si osserva in Europa la prognosi è quasi sempre favorevole, poichè la mortalità varia da 1.8 % a 2.3 % in media. Nelle epidemie gravi soltanto, può superare anche il 5 %. Nelle forme tropicali tale cifra è superata, in quella asiatica essa arriva a 30-40 %; in quella africana dal 13.6 % fino al 50 % (Vedi quadro nelle pagine seguenti).

La morte avviene: o per rottura di milza, o per peritonite o per miocardite, o per complicanze acute delle vie aeree (polmonite, bronco-polmonite), o per gravi emorragie (epistassi, enteroragie ecc.), o per nefrite (anuria).

Profilassi. — Si dovranno isolare gli infermi e combattere i parassiti del corpo (pidocchio) e del letto (cimici). Si consiglia la disinfezione degli indumenti, della biancheria e delle lenzuola.

Terapia. — Gabritschewsky credette di aver ottenuto un siero antispirochetico inoculando dei cavalli con sangue di ammalati di ricorrente. Lo sperimentò, e sembra con qualche successo, il Loewenthal alcuni anni fa, ma non ebbe seguaci. Karlinski propose la ipodermoclisi con soluzione di cloruro di sodio nella proporzione da 1000 a 1200 cmc. Venne usato il bleu di metilene tanto per bocca come per iniezione, ma senza successo. Vennero anche fatte iniezioni endovenose di collargol e di sublimato corrosivo.

Ma il medicamento che ha rapida, sicura azione è il Salvarsan sia per via endovenosa (20-30 ctgr.) che endomuscolare (40-60 centigr.). Anche il neo-salvarsan ha dato ottimi risultati. I preparati organici di Hg e di Sb. sono ora in esperimento e pare con esito favorevole (Rottermund, Dale, Uhlenhut, Mülzer ecc.).

L'alimentazione degli infermi deve essere liquida.

Nella convalescenza si usino le iniezioni sottocutanee di preparati arsenicali, ferruginosi e stricnici.

VARIETÀ DELLA FEBBRE RICORRENTE.

A) Febbre ricorrente africana (*Tick-Fever*). — Questa varietà della febbre ricorrente si trova nell'Africa centrale verso la parte occidentale specialmente. Ross nel 1904 trovò e descrisse uno spirocheta generatore della malattia e nell'anno successivo Dutton e Todd la studiarono a fondo nel Congo belga. Koch la trovò poi nell'Est africano.

La sindrome clinica è alquanto diversa da quella che si osserva nella febbre ricorrente europea. Invero si è osservato: 1° che i parossismi febbrili durano da 1 a 3 giorni in luogo da 5 a 7; 2° che le ricadute sono in numero medio di 3-5 e che eccezionalmente si può giungere ad averne

10-11; 3° che gli intervalli di apiressia variano da 1-8 giorni ma possono essere più lunghi quanto più lunga la durata dell'accesso; 4° che il numero degli spirilli nel sangue durante il periodo febbrile è minore assai di quello che si osserva nella febbre ricorrente europea; 5° che l'ittero, la diarrea,



Fig. 42. — *Ornithodoros moubata*.

la congestione polmonare (con escreati sanguigni) l'irite sono complicazioni meno frequenti.

Lo spirocheta generatore della malattia è stato chiamato *spirillum Duttoni*. Si presenta un po' appuntito e con due zone alla colorazione col Giemsa: una centrale in rosso-cupo ed una marginale in rosa-chiaro. La parte centrale presenta rigonfiamenti. Non è provveduto di flagello, ma di cilia. Esso viene trasmesso da una varietà di zecca: l'*Ornithodoros moubata*. Può vivere a lungo nello stomaco di questo insetto.

Si raccoglie nel liquido perianale che verrebbe deposto sulla ferita cutanea fatta dalla zecca colla sua puntura. È patogeno per i ratti (anche naturalmente infetti) per le cavia e le scimmie.

C) Febbre ricorrente asiatica. — La scoperta della febbre ricorrente nel Tonchino si deve a Yersin nel 1906. Trovato lo spirochete nel sangue di infermi creduti affetti da malaria, si moltiplicarono le ricerche e si stabilì in quella regione la esistenza di numerosi focolai della malattia.

La sindrome clinica riproduce pressochè al completo quella della febbre ricorrente che si osserva in Europa. Solo è da rilevare: 1° che si possono avere non più di tre ricadute (una nel 40 % dei casi — due nel 7 % — tre nel 3 %); 2° che possono osservarsi adeniti inguinali (95 su 118 casi secondo Paucot), e dolori ossei (segnatamente agli arti inferiori); 3° che le forme biliose sono specialmente gravi e che conducono facilmente ad emorragie quasi sempre letali (epistassi e melena); 4° che si possono avere quali complicazioni: la diarrea, ematuria e l'itterizia (70-80 %).

Lo spirocheta generatore della febbre ha le stesse apparenze morfologiche degli altri, ma nel sangue si può trovare a catena ed in forma di γ . È patogeno per il topo bianco e per la scimmia, non per la cavia ed il coniglio. Come elemento di trasmissione da uomo ad uomo si è incolpata la cimice, però gli esperimenti fatti colla scimmia infetta, non hanno dato risultati positivi.

Come rimedi sono stati indicati il siero antipestoso (?), le soluzioni di collargol per iniezioni intravenose e soprattutto il Salvarsan e Neosalvarsan.

C) **Febbre ricorrente americana** (*Tick-Fever*). — Si trova nelle regioni tropicali del Continente americano. Essa ha grandissima affinità sintomatica con quella che si osserva nel Continente africano. La malattia sarebbe inoculata da una zecca speciale: *Argas persicus* (*Argas talaie* e *Argas turicata*).

La sindrome clinica presenta il primo parossismo febbrile che dura da 5 a 6 giorni, seguito da un periodo di apiressia di 5 a 13 giorni di durata. Un fenomeno importante da segnalare è questo, che cioè più che la milza, è il fegato che si tumefà e diviene dolente e che l'epistassi è frequente.

Lo spirochete americano presenta da 6 a 10 spirali ed una specie di vacuolo nel terzo medio della sua lunghezza. È patogeno per il topo e per la scimmia.

Quanto alla terapia fu usato con esito felicissimo il salvarsan.

Sono state descritte ancora: 1° una febbre ricorrente cinese; 2° una febbre ricorrente abissina; 3° una febbre ricorrente persiana (Dschunkowsky); 4° una febbre ricorrente siberiana; ma di queste basti solo l'enunciazione.



Fig. 43. — *Argas persicus*.

SPIRILLO E SINDROME	EGIZIANO (Sp. berbera?)	ALGERINO (Sp. berbera)
Periodo d' incubazione	Dubbio: forse più di 12 giorni	Non stabilito
Durata 1° attacco febbrile . .	Da 2-8 giorni	Da 5-7 giorni
Durata periodo apiretico . . .	Da 2-9 giorni (medio: 6)	Da 6-12 giorni (di solito 7)
Numero degli attacchi	1-2 possibilmente tre	Uno o due (altri possibili n lievi)
Freddo e sudore	Presenti	Sudore profuso
Dolore ai lombi e muscoli . .	Presenti	Frequenti
Tipo bilioso	Possibile	Assente
Bradycardia post-critica
Lingua	Bianca e sporca	Umida impaniata
Appetito
Itterizia	Assente	Eccezionalmente lieve
Vomito bilioso
Diarrea
Timpanite	Presente
Emorragie del T. Dig.
Fegato	Sensibile non molto aumentato	Aumentato e dolente
Milza	Grossa e dolente	Idem
Urine	Non albuminuria	Urobilinuria e lieve albumin
Ematuria	Assente	Assente
Epistassi	Mentovata in qualche caso	Mentovata in qualche cas
Infarti polmonari	Presenti	Idem
Delirio violento	Assente	Assente
Complicanze oculari	Lieve iniezione congiuntiv
Herpes labialis	Può osservarsi	Può osservarsi
Mortalità

forme di febbri ricorrenti (*Balfour*).

EUROPEO (Sp. recurrentis)	AFRICANO (Sp. Duttoni)	AMERICANO (Sp. Novyi)	ASIATICO (Sp. Carteri)
Da 7 a 7 giorni Da 5 a 6 giorni Da 7 a 10 giorni Da uno a due	Da 7-10 giorni Di solito 3 giorni Da 1-8 giorni (fino 10-18) Da 3 a 5 (o più)	Da 5 a 7 giorni Da 5 a 6 giorni Da 7 a 10 giorni Uno (di rado 2-5)	7 giorni Da 5-7 giorni da 5 a 13 (massima 19) Uno (di rado 2-3)
Presenti	Freddo nella metà dei casi: sudori.	Presenti	Frequentissimi
Idem	?	Presente	..
Presente	?	Presente	Presente (10-20 %)
Presente	?	Presente	Presente
Umida e bianca (salvo i casi gravi)	?	Larga umida (salvo i casi gravi)	Idem
Debole (talvolta vivace)	?	Debole	Debole (eccellente e vivace)
Lieve (eccez. in casi gravi)	È frequente nell'Uganda	Lieve (eccedente casi gravi)	Nel 70-80 % dei casi
Non infrequente	Non comune	Non infrequente	Idem
Di breve durata	Sempre presente nel corso	Moderato	Nel 12 % dei casi
Presente e grave nella tossiemie	?	Nelle forme tossiche	Nelle forme tossi-enteriche
Non frequenti	?	Non frequenti	Talvolta presenti
Aumentato di volume	Aumentato di volume	Aumentato di volume	Ipertrofico e dolente
Idem	Idem	Idem	Idem
Assai colorata e densa	?	Molto scura	Biliosa, densa
?	?	Presente	Più frequente di altre emorragie
Mentovata in qualche caso	Mentovata in qualche caso	Più frequente di altre emorragie	Nel 10-15 % dei casi
Idem	Idem	Presenti	Presenti
Mentovato	Raro	Presente	Non raro
Presenti	Frequenti	Mentovate	Nell' 1 % dei casi
Non raro	?	?	Non raro
Bassa: sotto al 5 %	Il 13,6 % in media (nello Zambesi il 50 %)	Dal 2-4 %, raramente il 10 %	Dal 30-40 % dei casi

BIBLIOGRAFIA.

F. P. Mackie. *The part played by pediculus corporis in the transmission of relapsing fever.* Brit. Med. Journ. 14, Dez. 1907. — **F. P. Mackie.** *A review of recent works on Spirillum fevers.* Amer. Soc. of Trop. Med. Collected Papers 1908. — **R. Strong.** *The diagnosis of African tick-fever from the examination of the blood.* Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg. 1909. — **R. Carter.** *Pathogenic Spirochaetosis in Mammalia.* Transactions Bombay Med. Congress., 1909. — **E. Sergent e H. Foley.** *Recherches sur la fièvre récurrente.* Ann. de l'Inst. Pasteur de Paris, 25 mai, 1910. — **U. Graham Smith.** *On some cases of Relapsing Fever in Egypt and the question of carriage by domestic vermin.* London, 1909. — **E. Sergent e H. Foley.** *Fièvre récurrente du Sud Oranais et « pediculus vestimentor. ».* Bull. de la Soc. Path. Exot., vol. 1, n. 3. — **R. O. Neumann.** *Ueber das Verhalten der Spirochaeten des Rueckfallfiebers im Tierkoerper und die experimentelle Uebertragung der Parasiten durch Zecken und Laeuse.* Muench. Med. wochenschr. n. 9, 1909. — **B. Malpers.** *Experimentelle Studien ueber die Uebertragung durch Zecken des Rueckfallfiebers.* Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, vol. 58. — **E. Brumpt.** *Transmission du « Spirochaeta Duttoni » par l'Ornithodoros savignyi.* Transmission du Spir. Dutt. e Spir. gallinarum par l'Ornith. moubata, non transmission des Spir. de la fièvre. réc. amér. et algérienne par ce même parasite. Bull. de la Soc. Path. Exot., 11 nov. 1908. — **B. Leishman.** *Preliminary note on experiments in connection with the transmission of the afric. Tick-fever.* Journ. of Royal Arm. Med. Corps, vol. 12, n. 3. — **B. Leishman.** *Observations on the mechanism of infection in tick-fever and the hereditary transmission of Spir. Dutt. in the tick.* Transactions Soc. Trop. Med. and Hyg., vol. 3, n. 3. — **N. Klodnitzky.** *Ueber die Vermehrung der Rueckfall-Spirochaeten im Koerper der Wanzen.* Centralbl. f. Bact. 1, Abt. orig., vol. 45. — **L. Bousfield.** *Observations on human Spirochaetosis in the Sudan.* Journ. Royal Arm. Med. Corps and 4, Rep. Wellcome Trop. res. lab., 1911, vol. A. — **A. Balfour.** *The Spirochaete of Egyptian Relapsing fever. Is it a specific entity?* Ibidem.

II. *Framboesia tropica.*

(*Pian-Yaws*).

Definizione. — È una malattia infettiva determinata da uno speciale spirochete e caratterizzata dalla comparsa sulla cute di noduli granulomatosi.

Distribuzione geografica. — La framboesia è malattia propria delle regioni tropicali e paratropicali. È stata osservata: 1° *Africa*: e più precisamente nelle Coste Occidentali, nel Congo, ad Angola, Sudan Egitiano, Mozambico, Madagascar, Sud Africa (Rhodesia e Nyasaland) Comoro (isole), Algeria. Da Gabbi è stata scoperta anche in Tripolitania, dove si rivelò non poco diffusa (Mazzolani, Casoni, Onorato); 2° *Asia*: nella provincia di Assam e Burma nel Siam, a Java e Batavia e segnatamente nell'isola di Ceylon. Castellani, afferma che ogni anno 3500 malati entrano nell'Ospedale governativo dell'isola. Si osserva a focolai nell'India e nella China ed è presente nelle isole Filippine; 3° *America*: nelle Indie Occidentali, nella Guiana inglese, nel Venezuela, nella Colombia e Brasile la malattia è molto diffusa. Rari esempli furono osservati negli Stati Uniti d'America; 4° *Australia*: si riscontra molto

diffusa nelle isole Samoa, Nuove Ebridi, Nuova Caledonia e Fiji: pure si osservano casi nell'Australia del Nord.

Etiologia. — Prima del 1905 erano stati osservati e descritti vari germi come agenti patogeni della malattia. Eijkman osservò dei bacilli; Nicholls e Watton dei cocchi; Pariez dei micrococchi. Fu nel febbraio 1905 che Castellani scoprì il parassita specifico: lo spirocheta *pertenue* (o *S. pallidula*). E' un organismo estremamente fine, conformato a spirale, con una lunghezza varia da 4-5 micron a 18-20 e più. E' assai sottile e può essere colorato tanto col liquido di Leishman, che con quello di Giemsa. I preparati per striscio vanno lasciati in contatto col liquido colorante da mezz'ora a più ore. Con questi liquidi lo spirocheta assume un colorito purpureo e lascia scorgere nel suo interno dei granuli che appaiono più fortemente colorati. Le sue estremità sono di solito appuntite, ma può avvenire di trovarle ottuse, o l'una appuntita e l'altra ottusa e talvolta rigonfiata a pera. Il numero delle spire varia in limiti molto ampi, da 4 a 20, e sono regolari e poco pronunziate. Non sembra che lo spirochete possieda membrana ondulante, ma alcuni hanno descritto un flagello. Ranke ha osservato uscire dal suo corpo dei granuli che presentavano movimento rotatorio.

Castellani nel 1905 vide inclusi nel corpo dei leucociti ed anche liberi, dei corpi ovali o rotondi e contenenti granuli cromatici. La ipotesi da lui emessa che rappresentassero stadi di sviluppo del parassita acquista oggi valore dal fatto che E. H. Ross e M. C. Donagh hanno osservato queste identiche inclusioni cellulari nella sifilide prodotta da uno spirochete che ha numerosi punti di somiglianza con quello della Framboesia.

Sede dello spirochete nell'uomo. — Si trova tanto nel granuloma primario come nei noduli di neoformazione che siano ancora ricoperti da pelle integra. Si riscontra anche negli organi emopoietici: milza, midollo osseo e gangli linfatici. Non è stato ancora osservato nel sangue, ma è probabile vi sia poichè nella scimmia resa sperimentalmente infetta di framboesia vi si trova ed in copia considerevole.

(Nelle lesioni granulomatose ulcerate insieme ai batteri si possono trovare le seguenti specie di Spirochete: *refrangens*, *obtusa*, *acuminata* e *pertenue*).

Trasmissione. 1°) *Inoculazione nell'uomo.* I primi esperimenti vennero fatti da Paulet nel 1848 su 14 negri. Venne inoculato sottocute il secreto sieroso del granuloma e dopo 12-20 giorni in tutti si sviluppò la malattia. Nel 1881 Charlouis ripeté l'esperimento su 32 chinesi ed in 28 la malattia si riprodusse con tutte le sue caratteristiche. 2°) *Inoculazione negli animali.* Furono primi Neisser, v. Prowazek e Halberstadter a riprodurre a Yawa la malattia nella scimmia. Poco tempo dopo un identico risultato ebbe, a Ceylon, Castellani nel macacus e

nel cercopithecus. Nel punto dell'inoculazione si forma una lesione identica a quella che si osserva nell'uomo e nella quale si può mettere in evidenza lo *S. pertenue*. Questo poi si può trovare nella milza e nei ganglii linfatici (prossimiori alla lesione) ma non nel liquido cerebro-spinale (come non si trova nell'uomo). Le scimmie inoculate col virus del pian sono suscettibili all'infezione sifilitica e viceversa. Nicholls è riuscito ad infettare con successo anche i conigli.

Cause predisponenti. — La razza e lo stato di povertà e di sudi-ciume favoriscono l'attaccamento della malattia. Questa è rara negli Europei che vanno ai Tropici. Colpisce egualmente i due sessi e quanto all'età si è trovato che colpisce più frequentemente bambini ed adulti.

Fu affermato che l'uso di determinati alimenti (frutta, pesci) predispongono alla malattia (Castellani, Duprey).

Sintomatologia. — Nella framboesia la sindrome può essere divisa in tre periodi, come nella sifilide.

Un *primo periodo* caratterizzato dalla comparsa del granuloma iniziale (maman-pian); un secondo o *stadio granulomatoso* prop. detto, contraddistinto dalla comparsa di una eruzione generale della cute; un terzo, *nodulo-ulcerativo*, nel quale si hanno forme ulcerative a lento decorso e noduli simili a gomme.

I. PERIODO: o del *framboesoma*.

Esistono prodromi della incubazione del germe che dura da 2 a 4 settimane durante la quale il colpito presenta malessere, facile stanchezza, dolori reumatoidi, cefalea e lieve elevazione della temperatura.

Indi compare la lesione cutanea: un nodulo cioè che è sempre a sede estragenitale (Castellani). Appare anzitutto in forma di papula che ingrossa lentamente, si fa molle, purulenta al vertice e dà luogo ad una secrezione giallognola che si consolida in forma di crosta. Quando questa cade o viene tolta si osserva un'ulcera la quale presenta ampiezza varia ed alle volte veramente notevole, con margini tagliati a picco e fondo granuleggiante. L'esito può essere la cicatrizzazione, oppure lo sviluppo attorno ad essa di una massa granulomatosa di dimensioni varie ed alle volte veramente ragguardevole (maman-pian, mother-yaw, buba-madre). La lesione è dolorosa nel suo periodo iniziale, poi pruriginosa, ma non sempre. Attorno ad essa poi si possono sviluppare noduli secondari ed avvenire come un conglomerato.

La lesione primaria prende sviluppo in un punto della cute già leso: una vecchia ulcerazione, la puntura di un insetto. Castellani ha messo in rilievo il fatto che a Ceylon la lesione primaria nella donna avviene spesso intorno al capezzolo mammario dove esiste una abrasione, oppure nella parte alta del dorso perchè qui la pelle può essere lesa per i carichi che essa è abituata a portare. (Gabbi ha veduto i due primi casi a Tripoli col maman-pian al dorso ed al braccio destro

in facchini). Nell'uomo e nei ragazzi la sede abituale è alle braccia ed alle gambe.

La durata del framboesoma è varia: da poche settimane a parecchi mesi. La guarigione può avvenire spontaneamente. Nella sede della



Fig. 44. — Pian: Periodo del granuloma (Osserv. personale a Tripoli).
(a: maman-pian).

lesione residua una cicatrice prima biancastra eppoi lievemente scura, ora molle e piccola ed ora larga e dura. Ciò dipende anche dal modo come venne trattata l'ulcera, o dal fatto di essere nata sopra una precedente lesione (ulcera di altra natura).

II. PERIODO, o della *eruzione granulomatosa*. — Da uno a tre mesi

dalla comparsa della lesione primaria avviene la eruzione secondaria. Essa è preceduta da malessere, stanchezza, dolori articolari ed accompagnata a febbre che assume tipo intermittente. È costituita da papule che nascono in diversi punti della superficie del corpo. Sono di piccola dimensione, si presentano a gruppi di 3-4 o 5 ed anche più, emergono dal piano dei tessuti, hanno un colorito rosso e possono restare sempre delle stesse dimensioni e poi o eliminarsi con una desquamazione piuttosto lenta, o presentare una piccola punta giallognola al centro, e quindi una supurazione cui segue crosta e poscia ulcera. Questa può guarire, o dar luogo (come di solito) ad una neoformazione granulomatosa, dalla quale geme un liquame fetido. La eruzione secondaria si può presentare in tutte le parti del corpo: i singoli elementi indolori, salvo quelli alle piante dei piedi od attorno alle unghie, hanno dimensioni variabili, da un pisello ad una noce, e possono durare per settimane e mesi. Esiti sono: o la cicatrizzazione, o la ipercheratosi, o l'indurimento e formazione di protuberanze simili alla verruca (cute del dorso o delle dita dei piedi). La guarigione può avvenire in pochi mesi e dopo qualche anno. La cute rimane picchiettata da cicatrici che sono pigmentate. Gli elementi eruttivi vecchi sono sede di molesto prurito ed esalano un odore fetido dovuto alla supurazione prodotta da infezioni locali secondarie.

Accanto alle forme ora descritte durante il secondo periodo possono apparire altre manifestazioni cutanee rappresentate da papule rosse pianeggianti, chiazze biancastre forforacee con epidermide intatta, oppure macchie a contorno regolare od irregolare, rotonde oppur no, di colorito biancastro, o simili a raschiatura di noce moscata (Castellani).

La eruzione può circoscriversi: 1°) *alla pianta dei piedi ed alle mani* ed interessare le *dita*: è assai dolorosa: avvenuta la guarigione la pelle presenta le parvenze di una *psoriasis*; 2°) *alle unghie e peli*: ma attorno a questi ultimi raramente; 3°) *alle mucose*: a quelle linguale e nasale, ma qui pure assai raramente.

La eruzione, nell'inizio, si accompagna a febbre che poi scompare.

Non intervengono lesioni negli apparati digerente, circolatorio e respiratorio.

Quanto al *sistema locomotore* deve essere rilevato: 1°) che le *articolazioni* in alcuni casi si tumefanno, divengono dolenti, immobilizzano l'infermo così che si giudica sia intervenuto, come complicazione, il reumatismo articolare. Non si tratta però che di una manifestazione framboesica. La tumefazione può regredire, ma in taluni casi si può giungere fino alla supurazione; 2°) che le *ossa* possono presentare abbastanza spesso delle periosteiti (dattilite nei fanciulli).

Rispetto al *sistema nerveo-muscolare* vennero segnalate le seguenti lesioni: 1°) *nevrite*: specie del nervo sciatico (Castellani); 2°) *contratture dei muscoli* (alle volte di lunga durata); 3°) *iperidrosi*: limitata alla faccia

e pianta dei piedi, o palma delle mani; 4°) *irite*: due casi vennero osservati da Castellani. Nessuna modificazione venne trovata nel liquido cefalo-rachidiano.

SANGUE. Si nota lieve oligocitemia ed oligocromemia. Vennero osservati spesso eritrociti policromatofili. Leucociti da 7 a 11 mila: prevalenti i mononucleati grandi e presenti gli eosinofili.

III. PERIODO, o terziario. — Negato da alcuni studiosi, deve essere ammesso per le solide argomentazioni di Castellani che ha meglio di



Fig. 45. *Pian* nel periodo ulcerativo (Osserv. personale a Tripoli).

ogni altro avuto l'opportunità di studiare la malattia a Ceylon dov'è frequentissima.

Caratteristiche di questo periodo sono le neoformazioni simili alle gomme sifilitiche e le profonde e gravi ulcerazioni. Queste presentano margine acuto, fondo granuloso ed andamento serpiginoso; oppure margini pianeggianti e con neoformazioni fungose. Lasciano, guarendo, una cicatrice biancastra, densa ed a forma irregolare.

Sulle ossa compariscono processi di periosteite (simile alla sifilitica) sotto forma di nodi dolorosi o di piastre.

Il sistema nervoso non si presenta mai colpito, nè il fegato è sede di lesioni framboesiche. I ganglii linfatici, come nel periodo secondario, possono apparire tumefatti e duri.

Trasmissione della malattia. — La malattia non si trasmette ereditariamente. Il germe si diffonde per contatto da persona a persona, purchè si presentino lesioni di continuo della cute. Il trasporto di esso può anche essere opera di insetti, della mosca ad esempio (Alibert, Hoish, Cadet, Wilson). Chalmers dimostrò che la mosca si infetta di

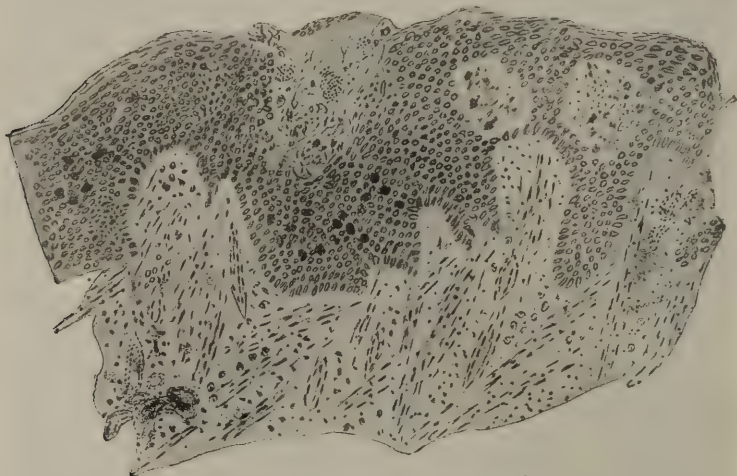


Fig. 46. — Lesioni istologiche del granuloma pianico (Dott. Sabella)
(papille ipertrofiche e focolai d'infiltrazione nello strato di Malpighi).

treponema e che può infettare la scimmia deponendo le deiezioni su una lesione cutanea su di essa ad arte praticata. Furono anche incolpate le formiche e le zecche.

Anatomia patologica. — Dal punto di vista istologico nel pian il processo è a carico degli strati epidermici dove ha principio e sviluppo il processo proliferativo; il corion è secondariamente infiltrato.

« La modificazione iniziale consiste in una ipertrofia ed allungamento degli zaffi epiteliali interpapillari che si approfondano fra le papille del derma che divengono anch'esse più lunghe del normale; ciò è dovuto all'attiva proliferazione delle cellule dello strato di Malpighi. Lo strato vicino del corion ed i suoi processi sono, nell'apparenza, normali. Si osserva un notevole ispessimento dello strato corneo, una ipercheratosi imperfetta; l'eleidina non si forma quasi affatto; le cellule superficiali si appiattiscono e dissecano senza corneificarsi, esse costi-

tuiscono, con gli elementi di infiltrazione, la crosta che ricopre la neofor-
mazione pianica. Attorno alle glandole sudorifere e sebacee si nota pure
notevole proliferazione cellulare. La proliferazione delle cellule malpi-
ghiane è accompagnata da una intensa migrazione di leucociti che in-
filtrano il corpo mucoso e formano piccoli ascessi miliari intra-epider-
mici, i quali ingrandendo e confluen-
do formano la pustoletta che so-
vrasta il nodulo pianico. Fra mezzo alle cellule epiteliali, dissociate,
vacuolizzate, rigonfie, degenerate, vi sono aree ben circoscritte conte-
nenti leucociti polinucleati. Non si osservano cellule giganti. Dovunque:
nel corpo mucoso, lungo le papille, nel connettivo sub-papillare si os-
serva una diffusa infiltrazione cellulare costituita nella quasi totalità
da plasma-cellule, di forma irregolare con nucleo piuttosto grosso e
ricco di granuli cromatinici. Nei noduli più antichi si trovano mastzellen
e fibro-cellule connettivali. In nessun punto v'è infiltrazione perivasco-
lare, nè proliferazione dell'endotelio dell'intima dei vasi che si osserva
invece nella sifilide ». (Sabella).

Il plasmoma pianico è più molle e meno sviluppato di quello sifilitico
e non è come questo, disposto lungo i vasi. Può nel suo interno presentare
piccoli stravasi di sangue.

Diagnosi differenziale. — Le manifestazioni cutanee sono abba-
stanza marcate nei loro caratteri per permettere di fare una diagnosi
pronta. Ma non si può escludere la possibilità di equivocare il pian
colla verruca peruviana e colla sifilide.

1°) Dalla *verruca peruviana* si differenzia perchè questa è più
malattia dei paesi elevati e freddi che tropicali; perchè è di solito pre-
ceduta da febbre di lunga durata e perchè, infine, gli elementi erut-
tivi sono molli, danno facilmente sangue e possono presentarsi sulle
mucose.

2°) Dalla *sifilide* la differenziazione è più difficile, tanto che
alcuni autori ritengono che sifilide e pian siano una stessa malattia. Ma
risulta dalle indagini fatte: 1°) che i soggetti ex-sifilitici possono amma-
lare di pian; 2°) che le scimmie inoculate con pian non acquistano im-
munità contro la sifilide (Castellani); 3°) che in talune regioni non vi è
sifilide, ma solo framboesia o viceversa, e che dove si diffonde la sifilide
la framboesia va scomparendo (Guiana inglese: Daniels). Dal punto di
vista clinico va notato: 1°) che nel pian la lesione iniziale, di regola
extra-genitale, è una papula che dà inizio e sviluppo ad un granuloma;
2°) che nelle forme vecchie il prurito è costante e molesto; 3°) che il
pian non si trasmette per eredità come la sifilide; 4°) che dal punto
di vista istologico le lesioni della epidermide sono più marcate nel
pian, e che nel granuloma (più ricco in plasmacellule) non si trovano
lesioni dell'intima dei vasi che sono caratteristiche della sifilide.

Prognosi. — Non è grave: la mortalità è inferiore all'1 %

(Castellani). La malattia decorre più grave nei bambini che negli adulti. Nei casi mortali l'evento determinante la morte è spesso una infezione secondaria (setticemia), che muove dalle ulcere fattesi fagedeniche. La malattia ha una lunga durata e toglie spesso la possibilità al lavoro fisico e mentale.

Terapia. — Nel salvarsan o nel neo-salvarsan abbiamo gli elementi per compiere la *therapia sterilisans magna* di Ehrlich. Il medicamento può essere somministrato o per via endomuscolare, o per via endovenosa. E' stato consigliato anche per uso interno (via orale e via anale). Per la iniezione intramuscolare si useranno da 20-60 cgr. a seconda dell'età e della resistenza del soggetto: nelle donne 20 cgr. meno. La lesione si modifica con una sola iniezione, ma è bene ripeterne anche due o tre per impedire le recidive. L'efficacia è massima nei casi recenti; minore nei casi inveterati. La soluzione da iniettare deve essere limpida e la cute sterilizzata colla tintura di iodio. Hanno ottenuto risultati splendidi George e Mousel, Sabella, Koch, Dubois, Cockin e Hughes.

Questa cura rende inutili i tentativi con altri medicamenti: joduri, preparati d'antimonio, mercurio, ecc.

Il salvarsan guarisce anche la framboesia sperimentale nelle scimmie, e sembra che determini proprietà curative nel siero dei pianici guariti (Alston). La cura dei granulomi ulcerati va fatta con lozioni e polveri antisettiche (iodoformio eusodemo, xeroformio). Nelle forme fagedeniche si può usare il termocanterio.

Profilassi. — La cute con soluzioni di continuo si ammette costituiscia la porta di entrata del virus epperò vi si deve porre attenzione. Toda la contagiosità della malattia converrebbe isolare i pazienti, disinfettarne le capanne e bruciare gli indumenti.

Si suppone che il virus possa essere trasportato dalle mosche o da altri insetti, epperò si è consigliata la lotta anche contro questi.

BIBLIOGRAFIA

- H. Alston. The curative effects of Salvarsan in cases of *Fransoesia*. Brit. Med. Journ. 18 Feb. 1901. — M. Glogner. Ueber *Fransoesia* und acholische *Exanthemosen* an den Trochan. Arch. 1900. — Howard. *Janbery Yaws*. Journ. Trop. Med. Hyg. 1906. — R. Koch. *Fransoesia* und *yaws* (syphilis). Arch. f. Dermat. u. Syph. 1900. — Jeannel. Notes on *Yaws* in French Indo-China. Brit. Med. Journ. 1905. — MacLeod. Contribution to the histopathology of *Yaws*. Brit. Med. Journ. 1900. — J. Mac Intosh. The distribution of the *Sporoblasts* present in the lesions of experimental *Yaws*. Journ. of Pathol. and Bact. Jan. 1909. — Montague. *Janbery Yaws*. Journ. Trop. Med. Hyg. 1900. — Neisser. Sind *Syphilis* und *Fransoesia* verschiedene Krankheiten? Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg. Bd. 11. — Neisser. Baermann und Halberstadter. Experimentelle Versuche einer *Fransoesia* an Affen. Muench. Med. Wochenschr. 1901. — Sheenmann. The inoculation of *sporoblasts* in the papules of *Yaws*. Journ. of Path.

and Bact. vol. 12. — **Baermann.** *Ueber Framboesia-Syphilis* (Gruppo *Yaws*). *Verhandl. der Deutsch. Gesell. für Trop. Med.* Tagung 2-8 april 1902. — **H. Plehn.** *Ueber den gegenwärtigen Stand der Framboesiafrage.* *Ibidem*. — **W. M. Kerr.** *A report on the prevalence of Framboesia Yaws in Guam, and its connection with the etiology of Glanders.* U. S. Naval Med. Bull. 1902 vol. 7, 4 p. 540. — **A. Degorge.** *Un cas de Plan avec résidu papuleux.* Bull. Soc. Méd. Chirurg. de l'Indochine, 1902 vol. 3, n. 2 p. 617. — **P. H. Harper.** *Report on the treatment of Syphilis Yaws and Syphilis in Indians by "606" in 1911.* *File*. Received in Colonial Office Nov. 27.

Granuloma ulcerato delle pudende.

(*Ulcerating granuloma of the pudenda* — *Chronic venereal sores* — *Granulome ulcéréux des org. génitaux*).

Definizione. — È un'affezione a decorso crenico, di natura ulcerosa limitata alle aperture genitali e tessuti vicini, prodotta da una spirocheta e trasmissibile coi rapporti sessuali.

Diffusione geografica. — Venne scoperta da Conyes e Daniels nei negri nativi della Guiana inglese. Poi fu osservata nelle isole Fiji, Nuove Ebridi, nella Nuova Guinea, nell'India (Madras, Calcutta, Assam) nell'Australia del Nord e nell'Africa Occidentale (qui dai membri della Commissione per lo studio della malaria presieduta da R. Koch). Da Gabbi è stata scoperta in Tripolitania.

Etiologia. — In passato si è ritenuto che il granuloma non fosse che lupus (Jeanselme), o condilomi venerei ulcerati. Queste affermazioni furono dimostrate erronee (Plehn).

La malattia è sicuramente contagiosa. Donovan fu il primo a descrivere dei parassiti simili a cocchi (2 micron lunghi e 1 micron larghi), liberi o racchiusi entro cellule mononucleate. Siebert e Flu confermarono questo reperto. De Baurepaire ed altri studiosi trovarono che i cocchi sono capsulati e coltivabili. Ma Wise nel 1907 osservò nelle escrescenze carnosose una spirocheta libera nel plasma o dentro i leucociti. Cleland confermò la osservazione di Wise e chiamò lo spirocheta *aboriginalis*. Gabbi nei casi osservati a Tripoli mise in evidenza nel succo raschiato da una sezione del granuloma numerosi spirocheti che si coloravano bene col Giemsa. Le sue osservazioni vennero poi confermate da Sabella.

La malattia colpisce tutte le razze senza preferenza di sesso. È un errore quello di Plehn di affermare che la malattia non comincia prima della pubertà. Nel primo caso osservato nel 1910 a Tripoli da Gabbi insieme al dott. Barba Morrihy si trattava di una bambina di una tribù del Gharian di sette anni, e non ancora pubere era pure la ragazza osservata a Tripoli nel 1912.

La diffusione della malattia si ritiene avvenga principalmente per il contatto sessuale. (Nei casi nei quali questo si può con certezza escludere come nelle bambine impuberi, si ammise da taluni che esse avessero

avuto contatto col cane, il quale può presentare tumori granulomatosi al pene contenenti spirocheti. Questa ipotesi di Cleland è stata da molti contraddetta).

Sintomatologia. — Nell'uomo la malattia comincia con un nodulo sul pene od all'ano e solo eccezionalmente nella cute vicina (pube, na-



Fig. 47. — Granuloma ulcerato delle pudende (Osserv. personale, Tripoli).

tiche). Il nodulo ingrossa, si diffonde nella cute vicina o nella mucosa, si ulcera ed attorno ai margini dell'ulcerazione altri noduli si formano e si ulcerano estendendo così la lesione. Dal fondo dell'ulcera, presso i margini, sporgono delle granulazioni molli, di colorito rosso-chiaro, facilmente sanguinanti alle volte così voluminose da ricordare in piccolo il cavolfiore. Dalla superficie, specie da quella delle granulazioni, viene eliminato un liquame fetido, molto abbondante. Dalla cute del dorso del pene il processo passa alla mucosa del prepuzio e può provocare gravi lesioni e deformazioni. Se la lesione ha avuto principio all'ano il processo si diffonde all'orificio, penetra nei tessuti determinando gravi guasti

(d'onde fistole vescicali e perineali). Attorno all'ano di solito si vedono delle escrescenze a cavolfiore.

Nella donna il processo si inizia, come un nodulo, dalle piccole labbra e presenta le stesse metamorfosi dianzi descritte. La lesione si diffonde alla vagina, al perineo e può passare all'ano. Anche nella donna si osservano escrescenze a cavolfiore e profonde ulcerazioni (d'onde fistole vaginali e perineali). Nelle ulcerazioni per influenza di medicamento o spontaneamente si determina la cicatrizzazione in punti circoscritti dal margine o dalla parte centrale: le cicatrici determinano delle notevoli

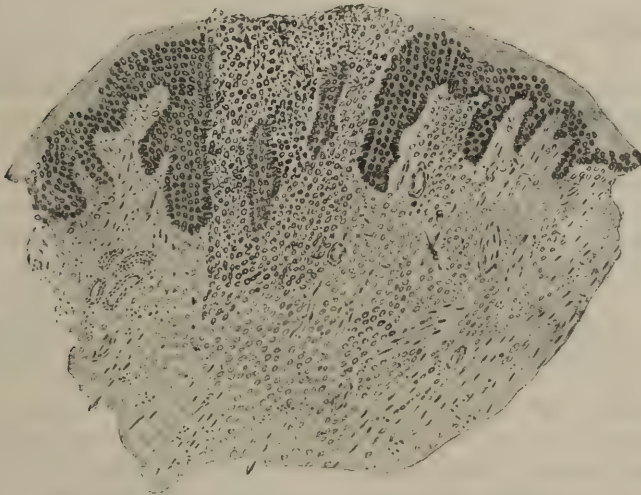


Fig. 43. — Lesioni istologiche del granuloma (Dott. Sabella)
(con infiltrazione granulomatosa e leucocitaria nella cute ulcerata).

retrazioni (d'onde stenosi vaginali ed uretrali). La produzione granulomatosa è di solito maggiore nella donna che nell'uomo. La lesione è causa di dolore e prurito. Non si accompagna a febbre. I ganglii linfatici della località non si tumefanno.

La malattia, non curata, può durare molti anni. Lo stato della nutrizione non è, di solito, modificato.

Anatomia patologica. — È caratteristica della malattia una vegetazione dell'epidermide i cui zaffi interpapillari si allungano, e la infiltrazione cellulare degli strati superiori del corion. Il tessuto connettivo del corion si gonfia prima e scompare. È sostituito da un'infiltrazione di cellule rotonde: leucociti, plasma-cellule (Unna), mastzellen e cellule connettivali. Non si osservano cellule giganti. Le cellule di Unna posseggono un nucleo rotondo e granulazioni basofile. Le cellule connettivali sono fusiformi. Le cellule epidermiche del nodulo si presentano tume-

fatte ed in mitosi. Lo *stratum granulosum* tende a sparire. I vasi sono dilatati e congesti.

Il processo proliferativo, in conclusione, ha sede nello spessore del corion. Un tessuto all'apparenza neoplastico rapidamente si forma, si accresce e si sostituisce agli elementi del corion. Il granuloma si estende verso l'epidermide che reagisce con una vera ipertrofia degli zaffi interpapillari che si allungano a tralci e si approfondano nel mezzo dell'infiltrato stesso (Sabella). Nel granuloma non si osserva nè tendenza alla suppurazione, nè alla caseificazione. La cicatrizzazione dell'ulcera avviene lentamente.

Diagnosi. — La malattia può essere equivocata:

1°) colla *sifilide*. — In questa si osserva l'eruzione secondaria e l'interessamento delle glandole linfatiche a distanza: ciò manca nel granuloma che rimane completamente indifferente al trattamento mercuriale.

2°) col *lupus*. — Nei tropici questo è molto raro e si associa a tumefazione glandolare. Nella forma tubercolare la lesione è molto prossima al granuloma. Se il caso non è isolato e si osserva in altri membri della famiglia si deve propendere per il granuloma. Ad ogni modo ad eliminare ogni dubbio converrà esaminare microscopicamente un pezzetto di tumore.

3°) col *cancroide*: occorre l'esame microscopico di un frammento della neoformazione per decidere, od attendere il decorso dell'affezione.

Cura. — Viene fatta: 1°) con applicazioni locali di unguenti (all'acido salicilico, al creosoto, al bleu di metilene) o di lozioni antisettiche (all'acido borico, al sublimato); 2°) con i raggi X: risultati veramente buoni, afferma Castellani; 3°) con le *excisioni* dei tumori e successiva cauterizzazione; 4°) con *iniezioni di salvarsan e neosalvarsan* largamente sperimentato da molti studiosi. I risultati sono veramente soddisfacenti (Sabella).

BIBLIOGRAFIA.

- Carter-Markam.** *Ulcerating granuloma of the pudenda a protozoal' disease.* Lancet 1910. — **Daniels.** *Remarks on ulcerating Granuloma of the pudenda.* The Brit. Journ. of the Dermat 1897. — **Galloway.** *Ulcerating Granuloma of the pudenda.* The Brit. Journ. of Dermat. 1897. — **Manson.** *A note of ulcerating Granulom of the pudenda.* Journ. of trop. Med. and Hyg. 1899. — **U. Gabbi.** *Malattie cutanee a Tripoli. Malaria e mal. dei paesi caldi,* 1913. — **Sabella.** *Due casi di granuloma ulceroso delle pudende, guariti col neo-salvarsan, a Tripoli.* Malaria e malattie dei paesi caldi, fasc. 9, 1913. — **B. Sabella.** *Studio parallelo tra la sifilide, la framboesia e il granuloma ulceroso delle pudende osservati nella Tripolitania.* Ibidem. — **Choyce e Mac Cormac.** *Case of granuloma inguinale tropicum.* Proc. Roy. Soc. of med. 1913, vol. 6, n. 4, pagina 87. — **J. Grindon.** *Granuloma inguinale tropicum. Report of three cases.* Journ. of cutaneous Diseases incl. Synh. 1913, vol. 31, n. 4, p. 836. — **Mac Leod.** *Brit. Journ. of. Dermatology,* pag. 73. 1907. — **Flu.** *Centralbl. für Bakter. und Parasitenkunde,* 1912.

CAPITOLO X.

Da spirocheti e bacilli.

Ulcus tropicum.

(*Ulcera fagedenica dei paesi caldi* — *Fagedenismo tropicale* —
Ulcera tropicale — *Ulcera di Aden, dello Yemen, dell' Annam*).

Definizione. — È una malattia a decorso cronico, localizzata alla cute e caratterizzata da una ulcera che può diffondersi in superficie ed approfondarsi nei tessuti sottostanti: muscoli ed ossa.

Storia e diffusione geografica. — Descritta fino dal 1792 ad opera di Hunter venne meglio illustrata e clinicamente definita da Rochard e Le Roy de Méricourt che la denominarono « ulcera fagedenica dei paesi caldi ». Venne in seguito studiata dal punto di vista etiologico da numerosi osservatori. La malattia è presente nelle regioni tropicali e paratropicali: Asia, Africa, America. Ma in talune località esistono dei veri focolai endemici: Aden, Tonchino, Cochinchina, isole del mar Rosso e Tripoli (Gabb). In Grecia ne vennero trovati esempi.

Etiologia. — L'affezione ulcerosa è certamente di origine microbica. Due sono i microrganismi che concorrono a determinarla ed a mantenerla: il *bacillo fusiforme* (Le Dantec-Vincent) e lo *spirocheta schaudinni* (v. Prowazek).

1° *Bacillo fusiforme.* — Osservato da Le Dantec nel 1894 a Maroni (Cajenna) e descritto nel 1895 venne poi meglio illustrato da Vincent (Algeri) dal quale prese il nome. Si presenterebbe sotto due tipi: *a) tipo n. 1.* Ha una lunghezza media di 6-7 micron con un minimo di tre ed un massimo di 12 micron, presenta nella sua parte mediana un rigonfiamento fusiforme di $3/4$ di micron di larghezza, e poi si assottiglia progressivamente alle estremità che si presentano leggermente arrotondate; è di solito rettilineo, si colora col Giemsa e mostra nel suo interno un numero vario di granulazioni che si colorano in rosso o violetto (corpi cromatinici); *b) tipo n. 2:* più breve, più sottile e meno grosso (Vedi tav. II).

2° *Spirocheta schaudinni.* — Questo spirocheta fu scoperto da Prowazek nel 1907. È un organismo a forma spirale, dotato di mobilità, ed è di una lunghezza variabile da 10 micron a 22 micron. Le sue spirali sono varie di numero e di lunghezza. Presenta il flagello ad una estremità ed è provveduto di membrana ondulante che può essere messa in evidenza colla colorazione indicata da Löffler per i flagelli. Talune forme presentano una scissione longitudinale. Altre sono regressive. v. Prowazek ha distinto forme maschiline e femminili. Le sue ricerche

vennero confermate da Keysselitz e Mayer, da Wolbach e Todd prima, ed in questi ultimi tempi, da altri osservatori.

Trasmissione. — I primi esperimenti di trasmissione diretti a dimostrare la patogenicità dei microrganismi ritenuti specifici furono fatti da Blaise nell'ottobre 1907 e da Jourdeuil nel 1909 e poi da Halberstadter. Blaise inoculò sè stesso col secreto dell'*ulcus tropicum* ma senza risultato: nessun risultato ebbe pure l'inoculazione da lui fatta nelle cavie. Ugualmente senza risultato furono le inoculazioni del pus dell'ulcera sia negli animali inferiori (Jourdeuil), che nel macaco e nell'orangoutang (Halberstadter).

Si ammette che la malattia possa essere trasmessa da insetti ematofagi, ma le osservazioni sino a qui fatte non hanno dato risultati attendibili. Furono incolpati i pidocchi, ma in questi non vennero trovati gli spirocheti (v. Prowazek). Così anche nel fango delle risaie (*coolies*) vennero fatte ricerche e fu realmente trovato uno spirochete — lo sp. *pliocatilis* — ma diverso dallo spirochete dell'ulcera tropicale.

Cause predisponenti. — Si osserva una maggiore frequenza della malattia: 1° nei climi tropicali caldo-umidi; 2° negli uomini (adulti) anzichè nelle donne e nei bambini; 3° nelle classi poverissime; 4° in coloro specialmente che sono sofferenti di scabbia e di pediculosi.

Anatomia patologica. — L'ulcera presenta dimensioni varie. La *superficie* è spesso ricoperta da deposizioni jalino-fibrinose nelle cui maglie si trovano numerosi batteri e spirocheti. Al disotto stanno delle granulazioni fungose più o meno grosse od alterate, ma che non offrono speciali caratteristiche. I *margini* sono rilevati o pianeggianti e nei loro tessuti si osserva una rilevantissima infiltrazione di cellule linfatiche e di plasmazellen, ed attorno ai vasi anche cellule eosinofile (Wollbach e Todd).

All'esame istologico dell'ulcera si constata: 1° che gli strati superficiali sono largamente coperti di detrito granulare e presentanti qua e colà dei focolai di infiltrazione leucocitaria; qui si trovano tanto i bacilli che gli spirocheti; 2° che gli strati profondi sono costituiti da un tessuto fibroso compatto entro il quale non si osservano che spirocheti.

Sintomatologia. — La sede della lesione è quasi costantemente negli arti inferiori e di questi è, di regola, unicamente colpita la gamba nel suo terzo inferiore. Può anche trovarsi sul dorso od in altre parti scoperte del corpo, L'ulcera è unica, ma può anche essere eccezionalmente duplice. A Tripoli la malattia, abbastanza diffusa, si è sempre trovata unica (Gabbi).

La lesione iniziale è costituita da una papula assai pruriginosa che poi diviene pustola. In principio essa è circondata da un alone infiammatorio verso il quale la lesione si diffonde mentre cresce anche in profondità invadendo gli strati superficiali e profondi dell'epidermide. Si stabi-

lisce quindi una flogosi con esito in supurazione e relativa perdita dei tessuti superficiali (ulcera). I margini dell'ulcera vanno sempre più estendendosi, sebbene lentamente, epperò non si presentano nè rilevati, nè inspessiti altro che nelle forme vecchie e che si sono arrestate nel loro decorso. Il contorno dell'ulcera è per lo più circolare; il fondo, libero dai detriti, leggermente concavo. Solo i margini possono apparire dolenti alla pressione.

Il fondo dell'ulcera, di colorito grigio-verdastro, presenta qua e colà qualche piccolo punto rosso (minuscola emorragia). Da essa geme un liquame purulento che ha un'odore intensamente fetido e nauseante. Liberandola dal detrito (essudato) che la ricopre appaiono delle granulazioni rosso-cupe nel centro, rosee alla periferia.

Il decorso della lesione è lentissimo e caratteristica la sua tendenza al fagedenismo. Questa è tale che l'ulcera può diffondersi per larghe estensioni della cute ed approfondirsi nei tessuti fino ad interessare muscoli, legamenti ed ossa (*Ulceræ infundibuliforme*). La lesione lasciata a sè, senza trattamento, ha decorso lentissimo e non presenta tendenza alla guarigione spontanea. Col trattamento essa può guarire con una cicatrizzazione che dalla periferia va verso il centro. La cicatrice è biancastra, di solito densa e di forma irregolare. In taluni casi però essa è sottile e facile a rompersi e quindi ad ulcerarsi nuovamente. Nel secreto dell'ulcera si osservano globuli rossi e loro detriti, leucociti purulenti o degenerati, cocchi, batteri, spirilli e spirocheti e in certi casi larve di mosche, acaridi o formiche.

Diagnosi differenziale. — Ai tropici le ulcerazioni cutanee sono frequentissime. Esse possono essere dovute: 1°) a leishmaniosi (Bottone d'Oriente); 2°) a pian; 3°) a sifilide; 4°) a tubercolosi e lebra; 5°) ad elefantiasi (*Filaria*); 6°) a blastomicosi, a spirotricosi, ad ifomiceti; 7°) ad epiteloma, cancro; 8°) a piosi cutanea; 9°) a vene varicose.

La diagnosi differenziale però non è da istituirsi realmente che:

1°) colla *framboesia*: in questa forma le ulcerazioni (terzo stadio) sono molteplici e sono precedute dalla comparsa del granuloma, della febbre ecc. Però può avvenire che sul fondo dell'ulcera framboesica si innestino i germi dell'ulcera tropicale e viceversa. In questo secondo caso apparirà la caratteristica sindrome della framboesia.

2°) colla *sifilide*: la sifilide in talune regioni tropicali è molto frequente e non è rara la presenza di forme ulcerative cutanee, ma queste hanno margini tagliati a picco, con fondo lardaceo e subiscono rapidamente l'influenza della cura jodo-mercuriale;

3°) colle *ulceri varicose*: queste hanno una sede caratteristica ed i soggetti che ne sono colpiti presentano vene varicose;

4°) colle *ulceri tubercolari*: per la diagnosi differenziale sarà necessario ricorrere alla cuti-od oftalmoreazione, perchè le caratteristiche

dell'ulcera tubercolare somigliano a quelle dell'ulcera tropicale (sede e forma);

5°) colla *blastomicosi* e *sporotricosi*: nella prima le ulcerazioni presentano ascessolini miliarici; nella seconda le apparenze esterne ricordano le neoformazioni gommose. Per una diagnosi esatta occorre ricercare i parassiti (funghi).

Prognosi. — Se la lesione viene lasciata a sè stessa presenta una naturale tendenza a diffondersi invadendo i tessuti in superficie e profondità. Intervengono notevoli distruzioni di tessuti e la conseguente possibilità di infezioni batteriche del sangue (piemia e tossicopiemia) che possono determinare una grave complicazione.

Terapia. — È generale o locale. Come cura generale si sono praticate le iniezioni di salvarsan per via endovenosa od endomuscolare e con risultato favorevole. (Werner, Hallenberger, ed altri). A Tripoli venne per consiglio di Gabbi sperimentato con successo anche il neosalvarsan e con effetti pure favorevoli (Onorato, Casoni). Il mercurio, i preparati jodici (K e Na) sono completamente inutili.

La cura locale deve essere fatta: 1° lavando la superficie dell'ulcera con soluzioni antisettiche: $Hg\ Cl_2$ all'uno per mille; l'acqua ossigenata al 10 %; il permanganato di potassio all'1 per 2000; 2° dopo questo trattamento fatto per alcuni giorni converrà cospargere la superficie con polveri antisettiche. Castellani raccomanda il protargol che sarebbe superiore al iodo- e xeroformio.

Gabbi a Tripoli ha usato prima le pennellazioni di tintura di iodio (in soluzione molto lunga) e poi ha cosperso l'ulcera con iodoformio. Il risultato apparve favorevole in più di un caso e con una relativa prontezza.

BIBLIOGRAFIA.

Le Dantec. *Arch. de Méd. Navale*, 1885-1898. — *Bull. de la Soc. de Pathol. exotique*, 1914. — **Blaize.** *Gaz. hebdomad. de Méd. et Chirurgie*, Oct. 10 1897. — **Jourdeuil.** *Arch. de Méd. Nav.* 1898. — **Vincent.** *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1896 *Bull. Soc. de Path. exotique*, 1914. — **Castellani.** *Ceylon. Medical Reports*, 1904-1913. — **v. Prowazek.** *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*, Bd. 26° Heft 1° 1907. — **Wolbach and Todd.** *Journal of Med. Research*, 1912. — **Crendiropoulo.** *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1897. — **Hallenbenger.** *Archiv. für Schiff's und Tropenhygiene*, 1912. — **Rodenwaldt.** *Salvarsan bei Tropengeschwür* (*Archiv. f. Sch. und. Tropenhyg.* 1912, n. 16). — **Fr. Lacava.** *Malaria e malattie dei paesi caldi*. 1912. — **U. Gabbi.** *Malaria e malattie dei paesi caldi*, 1913. — **G. Mazzolani.** *Policlinico. Sez. prat.* n. 17, 1913. — **Keysseltz u. Mayer.** *Arch. für Schiff's und Tropenhygiene*. 1909. **Külz.** *Salvarsan bei Ulcus tropicum*. (*Ibidem*, 1912, n. 18).

(Confronta inoltre i trattati di Manson, Castellani, Mense, Däubler, etc. Nei primi del 1914 si è accesa alla Società di Patologia esotica di Parigi una viva discussione tra **Le Dantec** e **Vincent** intorno alla priorità della scoperta del bacillo fusiforme. Secondo noi essa si deve a **Le Dantec**).

CAPITOLO XI.

Da clamidozoi?

Verruga peruviana.

(*Febbre di Carrion. — Verruga de Castilla. — Verruga Andicola*
Febbre di Oroya. — Bouton des Andes etc.).

Definizione. — Malattia endemica a decorso acuto o cronico, caratterizzata da febbre ad andamento irregolare, accompagnata a dolori nelle membra e nel tronco e seguita da una eruzione di noduli granulomatosi sulla cute, sulle mucose e negli organi del corpo.

Distribuzione geografica. — Conosciuta da più secoli nel Sud America e più specialmente diffusa nel Perù, nella Bolivia, nel Nord del Chile, nel versante occidentale delle Ande e nell'Equador. Nel Perù sono i distretti di Ancash, Lima e delle Ande occidentali i più colpiti dalla malattia, la quale però ne risparmia qualche provincia. La zona di estensione starebbe tra il 75-81 grado di longitudine ed il 9-16 di latitudine. La massima elevazione nella quale fu trovata la malattia è di 2600 metri. I veri centri endemici stanno nelle valli calde della regione (Quebradas) che si dirigono perpendicolarmente al mare. In queste, specie nella stagione delle piogge (dall'agosto al novembre), le sorgenti presentano grande ricchezza di acqua e secondo una opinione che corre nei nativi sembra che la verruga si prenda coll'acqua delle sorgenti stesse (*le sorgenti della verruga*), epperò molti non bevono che quella dei torrenti. Opinione però priva di base scientifica.

Storia. — La malattia, fino ad una quarantina di anni fa, fu ritenuta distinta da quella che era chiamata febbre di Oroya o malattia di Carrion (nome di uno studente che si fece inoculare il sangue per dimostrarne la natura infettiva e ne morì!). Un dibattito si accese intorno all'identità o meno della febbre di Oroya colla verruga, che non è ancora composto. I più tendono ad ammettere che la febbre di Oroya sia la forma acuta, febbrile o maligna della malattia, e la verruga la forma apiretica, o lievemente febbrile solo all'inizio delle manifestazioni cutanee. Altri ritengono che la febbre di Oroya non sia che una infezione bacillare (Biffi).

Però vagliando accuratamente le ragioni addotte dai sostenitori delle due teorie a noi sembra che si debba accogliere per la descrizione della malattia, la prima interpretazione, uniformandosi in questo ai più recenti manuali di medicina tropicale, e meglio quotati dal pubblico studioso.

Etiologia. — Ritenuta la malattia di natura infettiva le ricerche batteriologiche furono presto istituite. Nel 1885 Isquierdo descrisse

un bacillo; nel 1887 Florez un cocco; nel 1888 Nicolle e Letulle dei bacilli coi caratteri morfologici di quello tubercolare; nel 1901-02 Barton osservò nel sangue un bacillo simile al coli. Biffi scoprì un bacillo nel sangue di coloro che erano colpiti da malattia di Carrion, ma non in quello di coloro che presentavano la verruga. Egli trovò due stipiti: l'uno simile al *bacillus paratyphosus B* e l'altro al *bacillo di Gärtner*. Tanto lui quanto Carbajan inocularono il bacillo negli animali, ma non ebbero alcuna manifestazione cutanea e perciò negarono ogni rapporto diretto tra febbre di Oroya e verruga. In questi ultimi tempi le ricerche compiute da Strong, Tyzzer, Shellards e Castrabaru sulla febbre di Oroya condussero a scoprire nel sangue dei corpi speciali detti *corpi ad X* o di *Barton* che starebbero entro il globulo rosso e che sarebbero dotati di mobilità. Presentano forma di bacchetta o forma sferica con diametro da 0.3 ad un *micron*. In un globulo rosso ne sono contenuti perfino trenta. Essi apparterebbero al genere proposto da Brumpt col nome di *grahamella*, e costituirebbero una nuova specie: *bartonia bacilliformis*. Ma nella verruga peruviana queste forme non furono vedute epperò gli osservatori sopracitati hanno ritenuto che questa sia una entità clinica diversa da quella che costituisce la febbre di Oroya o malattia di Carrion.

Darling però in uno scritto apparso nel 1911 ha sostenuto che la malattia è unica; la febbre di Oroya rappresenterebbe la forma maligna senza eruzione e la verruga la forma benigna, senza febbre o quasi, sempre con eruzione. Nella forma maligna i corpi ad *X* o *corpi di Barton* sarebbero gli elementi parassitari generatori della febbre.

Cole non potè, dopo numerose indagini, mettere in evidenza nei tessuti colpiti, nè batteri, nè protozoi. Avendo in un caso tipico esciso alcuni noduli ne tentò l'inoculazione nei ratti, cavie, cani, polli e piccioni e conigli, ma senza successo. Riuscì invece nelle scimmie (*cercopithecus* e *rhesus*). Però nè in queste comparve febbre, nè si osservarono nel sangue le forme endoglobulari che vanno col nome di *corpi ad X* e che furono osservate nella *febbre di Oroya*. Bassett-Smith che ebbe occasione di esaminare preparati inviati a lui da Gastraburu è incline ad ammettere la natura parassitaria dei corpi in discorso.

Mayer, Da Rocha Lima e Werner col liquido di Giemsa poterono mettere in evidenza in talune cellule dei noduli verrucosi due specie di inclusioni: le più piccole situate di lato o presso uno degli estremi del nucleo, e ben colorate in rosso; le più larghe colle dimensioni di una emazia, colorate pure in rosso chiaro o rosso mattone. Esse vennero ritenute quali *clamidozoi* (Vedi tav. II). A Berlino nel 1914 nel Congresso della Società di medicina tropicale Meyer mostrò chiarissimi preparati di cellule contenenti le forme in discorso.

[Avendo assistito alla comunicazione che fecero Mayer e da Rocha Lima al Congresso ed alla discussione che ne seguì, ed avendo esaminato le preparazioni bellissime che furono presentate dai due studiosi sopraccennati io sono incline

ad accoglierne, certamente in via di probabilità, le conclusioni e come punto di partenza ad ulteriori ricerche. Il decorso clinico, la tendenza alle emorragie come in altre forme che si sospettano prodotte da clamidozoi (febbre emoglob.) mi pare appoggino la ipotesi elevata. Il costante risultato negativo nelle indagini batteriologiche da un lato, e dall'altro il dato che si va concretando che la malattia può essere propagata da una zanzara, (che trasmette un altro virus filtrabile, quello della febbre dei tre giorni), mi sembra rendano **razionale** la ipotesi etiologica emessa da Mayer e Da Rocha Lima. D'altro canto Strong e Tyzzer in recentissimi esperimenti concludono che si tratti di virus filtrabile].

Cause predisponenti. — L'età, il sesso sembra non abbiano influenza nel favorire l'attecchimento della malattia. Quanto alle *razze* è stato affermato che quelle colorate presentano un certo grado di immunità dovuto a lievi attacchi superati nella giovane età. Gli stranieri che entrano per la prima volta in un focolaio endemico possono cadere facilmente colpiti dalla malattia. Il pericolo di tale evento è maggiore nelle ore notturne che prima del cadere del sole. Anche i *neonati* possono ammalarne.

Quanto allo *stato sociale*, mancano precise notizie. Sembra però che le classi povere, quelle che non rispettano l'igiene vadano più facilmente colpite dalla malattia. I lavoratori della terra e soprattutto gli scavatori sono quelli che le pagano il maggiore tributo.

Trasmissione della malattia. — Parecchi osservatori hanno tentato di trasmettere la malattia tanto nella forma febbrile acuta, che in quella eruttiva. Nel primo caso non si ebbero veri successi, sebbene Biffi coi due stipiti di bacilli ottenuti, avesse osservato una eruzione cutanea negli animali inoculati. Nel secondo i noduli inoculati nelle scimmie, nel cane e nel coniglio, sotto cute, riprodussero la lesione cutanea, ma non le modificazioni del sangue.

Townsend con attente indagini, cercò di scoprire, se la malattia viene trasmessa da insetti ematofagi. Esclusi, dopo ricerche fatte, i *tafani*, le *stegomye*, le *pulci*, i *pidocchi*, le *cimici* e visto che nelle località colpite era numerosa una specie di *phlebotomus*, a questo rivolse la sua attenzione e praticò il seguente esperimento. Inoculò sotto la cute di due cani del Messico, tenuti tre mesi in osservazione, il contenuto intestinale di venti *phlebotomus* presi di notte nella casa di un malato di verruga. Al quinto giorno apparirono nel sangue i corpi ad X di Barton, il sesto comparve una tipica eruzione nodulare: nei noduli erano corpi simili alla leishmania (?). È il primo contributo sul tema interessantissimo e non potrà aver valore che se sarà confermato da altri osservatori. Il Townsend avrebbe trovato che nel cane l'affezione decorre più benigna che nell'uomo.

Anatomia patologica. — La lesione fondamentale è costituita da tumori che nascono nella cute e sulle mucose e più raramente nei visceri interni: milza, fegato, polmoni, testicoli e centri nervosi. Essi si dividono

in noduli *miliarici* e *mulari*: questi ultimi hanno dimensioni variabili da un pisello ad un una noce, sono di forma emisferica e presentano un colore rosso-ciliegia (Vedi tav. II: Fig. tolte da Werner).

La lesione istologica dei noduli sarebbe per certuni identica a quella di un sarcoma (Le Dantec), per altri a quella di un granuloma. Secondo i recenti studi di Da Rocha-Lima un nodulo è costituito da blocchi di cellule endoteliali, da vasi sanguigni e da un tessuto connettivo infiltrato di edema, o di sangue o di soli elementi leucocitari; il quale tessuto varia per estensione e distribuzione nei vari noduli così da presentare volta a volta le apparenze di un sarcoma, di un granuloma, di un mixoma o di un angioma. Delle neoformazioni note quella del *granuloma telangectasico* descritta dal Konjetzny appare la più prossima al nodulo della verruca. È nel protoplasma di talune delle cellule endoteliali che si riscontrano le forme simili ai *clamidozoi* osservate da v. Provazek e Mayer e che non sono nè granuli di leucociti, nè nuclei degenerati. Nella parte esterna dei noduli fu osservata una struttura cavernosa.

La cute dove il nodulo prende nascimento, perde il suo strato papillare; il derma è infiltrato di cellule rotonde (leucociti) separato da lievi striscie di connettivo che può anche mancare. Le cellule del connettivo sono rigonfie: i nuclei alterati (Biffi, De Vecchi). Il tessuto adiposo sottocutaneo è spesso infiammato. I noduli possono ulcerarsi e divenire sedi di infezioni batteriche.

Il cadavere di soggetti morti di questa malattia presenta pallore della cute e delle mucose, edemi e versamenti cavitari, tumefazione più o meno rilevante della milza e del fegato. Ai polmoni ipostasi bilaterale. Noduli simili ai cutanei possono vedersi nella congiuntiva palpebrale, nella mucosa del naso, della lingua, del faringe, dell'esofago, dello stomaco e dell'intestino; nel fegato, nella milza, nei reni, nei ganglii linfatici, nei testicoli, nel timo, nella tiroide, nei polmoni e pleura, nelle meningi, nel plesso coroideo, nel rivestimento peritoneale degli organi addominali, nel periosteo e nei muscoli. Di solito nei visceri interni rivestono la forma miliare, ma la loro struttura istologica è identica a quella dei noduli cutanei.

Sintomatologia. — Noi seguiamo il concetto di coloro che ritengono che la febbre di Oroya rappresenti la forma grave della malattia, e la verruga, propriamente detta, la forma eruttiva o mite.

FEBBRE DI OROYA. — Questa forma presenta:

1°) un *periodo d'incubazione* che oscilla da dieci a trenta e più giorni: durante questo tempo il colpito presenta malessere, stanchezza e poca resistenza al lavoro come si osserva nelle malattie infettive;

2°) un *periodo di stato*. La invasione dei sintomi o è acuta o lenta assai: di settimane e mesi, anche un anno. Si presentano: a) la *febbre* la quale inizia, specie nelle ore pomeridiane con brividi e con andamento il

più spesso intermittente, meno con tipo continuo-remittente od irregolare la elevazione della temperatura può raggiungere e superare i 40°: essa si abbassa dopo 10-12 ore e ritorna alla norma con sudore profuso. Accompagnano la febbre, l'insonnia il delirio e soprattutto: *b)* i *dolori reumatoidei* che, di solito, colpiscono i muscoli e le articolazioni, in ispecie l'anca ed il ginocchio. La loro intensità è proporzionale alla gravità dell'infezione, ma si è veduto che nelle località fredde essi assumono una particolare violenza; appariscono pure crampi assai dolorosi nei muscoli della nuca e dei polpacci; i dolori sono esagerati dai movimenti e rincrudiscono nelle ore notturne: nelle gambe e nelle braccia ricordano i dolori ossei della sifilide e con essi dopo breve tempo, appare anche: *c)* un'*anemia* che si fa presto rilevante; poichè i globuli rossi possono ridursi fino ad un milione per mmc. e presentare forme nucleate, microciti, policromatofilia e poichilocitosi: l'emoglobina è notevolmente ridotta ed in proporzione alla diminuzione delle emazie. Si osserva aumento di leucociti (sino a 20000 per mmc.) con polinucleosi.

Questi tre sintomi caratterizzano la forma grave. In questa poi si nota ingrandimento del fegato e delle glandole linfatiche: quello della milza è meno considerevole e meno costante.

L'appetito scompare, la sete si fa viva, il ventre o si rende stitico oppure si determina una diarrea che può essere grave. L'urina si fa scarsa e cupa, intensamente acida e con alto peso specifico. Presenta urobilina ed indacano, raramente albumina, mai sangue.

VERRUGA. FORMA MITE ED ERUTTIVA. — Questa può seguire alla acuta, oppure muovere come forma iniziale. La eruzione dei noduli è la sua caratteristica.

A) *Fase di sviluppo*. Essi nascono:

1°) *Nella pelle* a cominciare da quella della faccia, degli arti e poi del tronco, in seguito si sviluppano delle *mucose*. Possono prodursi in gran numero e quasi contemporaneamente oppure a gettate. L'eruzione comincia con piccole macchie che si trasformano presto in papule rilevate di colore rosso-ciliegia. Sedi di forte prurito inducono a grattare e si formano perciò escoriazioni e croste. Ma il processo non si arresta. La papula ingrossa, diviene nodulo che può presentare forma di un grano di miglio (*eruzione miliare*), o quello di una nocciola, o di una noce (*eruzione mulare*). I noduli *miliari* presentano colore rosso; sono rari sulla faccia e sul tronco e più abbondanti sugli arti. I noduli *mulari* (così detti perchè assomigliano ai nodi delle mule colpite da verruga) sono sessili o peduncolati, e si trovano più di frequente sugli arti e dal lato della estensione. Essi possono presentare emorragie nel loro interno ed essere facilmente e spontaneamente sanguinanti. Anch'essi sono sede di forte prurito. La pelle che li ricopre può assottigliarsi e rompersi ed allora il tumore apparire con aspetto fungoide, o come un glande (Odriozola) I noduli possono apparire anche:

2°) *Nel connettivo sottocutaneo*: in questo tessuto, di solito, si presentano ai ginocchi, ai cubiti, nella parte anteriore della gambe e posteriore dei malleoli. Hanno dimensioni minime e non sono percepibili che al tatto, oppure sono grossetti e fanno sporgere la cute la quale, come nei noduli cutanei, può assottigliarsi ed ulcerarsi e lasciar sporgere il nodulo come un bottone carnoso o fungoide. Alle volte il nodulo si rammollisce e simula un ascesso sottocutaneo (in questo caso è logico pensare che in esso sia avvenuto uno stravasamento emorragico).

3°) *Nelle mucose*: della bocca, del naso, del faringe, bronchi, esofago, stomaco, intestino ed essere causa di emorragie ribelli ed alle volte gravi, e di una sindrome più o meno penosa.

4°) *Nei visceri interni*: in questi più che disturbi subiettivi possono determinare delle emorragie talvolta mortali.

B) *Fase regressiva*. Il nodulo verrucoso, dopo un certo tempo dal suo sviluppo presenta un colore non più rosso vivo, ma rosso cupo: poi comincia a diminuire di volume, a farsi giallo-grigio ed a presentare squamme, indi lentamente sparisce. Nella forma *mulare* tale spontanea scomparsa dei noduli avviene di rado. Se sono pedunculati allora il peduncolo si assottiglia, si ulcera ed il nodulo cade; se non sono pedunculati ulcerano, si coprono di croste ed allora la guarigione avviene lentamente.

Durata della malattia. — La malattia dura poche settimane nella forma grave; da pochi mesi ad un anno e più nella mite. In quest'ultimo caso l'anemia e l'emaciazione non sono molto notevoli. Tratto tratto può apparire qualche puntata febbrile, ma essa deve mettersi in rapporto ad altra causa (malaria, infezione intestinale).

Esito. — Varia a *secondo della forma*: in quella *acuta* l'esito è spesso letale: in quella *cronica* od *eruttiva* è, di solito, in guarigione. È stato osservato che esso viene influenzato dall'*altitudine*. Nei paesi sulla costa od a livello del mare l'eruzione, confluyente è costituita da tumori duri che non recano molto fastidio agli infermi, e che quasi mai si ulcerano e presto, relativamente, si riassorbono. La mortalità a Lima non fu notata più alta del 2%. Nelle notevoli altitudini i tumori sono molli, più ricchi di vasi e più facilmente sede e causa di gravi emorragie. L'ulcerazione ed il riassorbimento sono rari.

Complicazioni. — La più importante e la più temibile è la dissenteria. Furono osservate anche: l'orticaria, l'eczema impetiginoso e l'erisipela.

Diagnosi. — La malattia potrebbe confondersi: 1°) colla *micosi fungoide*: in questa l'evoluzione dei tumori è lenta, manca la febbre ed è lieve l'anemia; 2°) colla *leishmaniosi cutanea*: ma questa di rado assai presentasi con bottoni molteplici e non è accompagnata nè da febbre,

nè da anemia; 3°) colla *framboesia* o *pian*: in questa i tumori o noduli non hanno colorito rosso-scarlatto, sono duri e non molli e ve n'è uno fondamentale dal quale nascono tutti gli altri. Inoltre non v'è la grave, rapida, pronta anemia che si osserva invece nella verruga; 4°) colla *sifilide*: ma in questa v'è l'ulcera primitiva e l'affezione cutanea non presenta che eccezionalmente noduli i quali, quando sono presenti, non hanno il colore rosso-ciliegio o scarlatto dei noduli verrucosi.

Terapia. — Gli indigeni delle località dove la malattia regna endemica usano bevande fatte con decozione di mais, o di altri vegetali. Ma esse non hanno alcuna efficacia. Convieni anzitutto, onde ottenere più pronta la guarigione, far cambiare al colpito la località se ciò è possibile. Indi procedere alla cura arsenicale a mezzo di iniezioni sottocutanee. Furono usati l'*atoxyl*, il *salvarsan* ed il *neo-salvarsan* ma senza evidenti benefici. Utili i bagni ed i rimedi sudoriferi dai quali sembrerebbe facilitata la eruzione.

Le forme peduncolate possono essere eliminate strozzandole con filo. Le forme ulcerative con lozioni antisettiche: le emorragie devono essere frenate con emostatici.

Indicattissime le iniezioni di ferro per rimediare alla grave anemia.

La febbre va trattata sintomaticamente: bagni e dieta liquida.

BIBLIOGRAFIA.

- E. Odriozola.** *La Maladie de Carrion*. Paris, 1898. — **Dounon.** Arch. de Med. Nav. 1871, pag. 255. — **Biffi.** Arch. für Schiff's und Tropenhygiene, XII, fas. 1, 1908. — **C. Monge.** *Carrion's disease or Verruga peruviana*. Thèse de Lima, Lima, 1911. — **De Vecchi.** Arch. für Schiff's und Tropenhygiene, n. 4, 1909. — **C. Monge.** *The haemoleucytic Formula in Carrion's disease or Verruga Peruviana*. Jl. Lond. School of trop. Med., 1912, vol. 1°, part. 3, pag. 539-342. — **N. Cole.** *Verruga Peruviana: comparative studies in man and ape*. Arch. Int. Med. 1912, vol. X, n. 6. — **Mayer Da Rocha Lima** e **Werner.** *Untersuchungen über Verruga Peruviana*. Muench. med. Woch. 1913, April, 8, vol. 60, n. 14. — **Cole H. N.** *Histological studies in Man and Ape*. Jl. of. cutaneous diseases 1913, June, vol. 31, n. 6. — **Strong, Tizzer, Brues, Sellards** e **Castiaboru.** *Verruga Peruviana, Oroya Fever and Uta*. Jl. Amer. Med. Assoc. 1913, Nov. 8, vol. 61, n. 19. — **Da Rocha Lima.** *Zür histologie der Verruga Peruviana*. Verhandl. der deuts. Patholog. Gesellschaft. 1913, Ap., pag. 409-416. — **C. H. T. Townsend.** *La Tíñra es trasmisora dela Veruga*. Cronica Medica. Lima 1913, vol. 30, n. 588. — **C. H. T. Townsend.** Bull. Entomolog. Researches 1913, vol. 4, part. 2, pag. 125. — **Idem.** *The transmission of Verruga by Phlebotomus*. Jl. Amer. Med. Assoc., 1913, Nov. 8, vol. 61, n. 19. — **Da Rocha Lima** e **M. Mayer.** *Ueber Verruga Peruviana*. Tagung für Tropenkrankheiten 1914, 6-9 April, Berlin. — **D. E. Anderson.** *Verruga Peruana*. Trans XVII Intern Congress of Med. London 1913. Section XXI. Trop. Med. and Hygiene. Pl. 2, pag. 147-150. — **Ribeyro, Mackehenie** and **Arce.** *Inoculabilidad de la Verruga Peruana a los animales*. V Congr. Med. Latino-Americano. Atti 1913, Lima. — **O. Herceles.** *Enfermedad de Carrion*. Cronica Medica. Lima,

1914, Mar. 15, vol. 31, n. 605, pp. 67-72. — **E. Odriozola.** *Unidad de la enfermedad de Carrion.* Idem 1914, vol. 31, n. 611, pp. 157-162. — **C. H. T. Townsend.** *Human case of Verruga directly traceable to Phlebot. verrucarum.* Entom. News. Philadelphia 1914, Jan., vol. 25, n. 1, p. 40. **Strong e Tyzzer.** *Pathology of Oroya Fever.* Third Report. Jl. Amer. med. Association, 1915, March 6, vol. 64, n. 12, pp. 965-968. — **Idem.** n. 14, pag. 1124-1127, 1915. — **E. Odriozola.** *Enfermedad de Carrion.* Cronica Medica (Lima), 1914, May, vol. 31, n. 610.

CAPITOLO XII.

Infezioni da Ifomiceti.

Dermatomicosi.

Definizione. — Le malattie cutanee prodotte da ifomiceti (funghi) sono assai frequenti nelle regioni tropicali.

Castellani ha dato un grande impulso allo studio della etiologia di queste malattie scoprendone gli elementi parassitari ed additando all'attenzione degli studiosi nuove forme morbose. Le dermatomicosi sono date da funghi e più specialmente:

1°) da specie del genere: epidermophyton (Lang); 2°) endodermophyton (Castellani); 3°) malassezia (Baillon); 4°) saccharomyces (Meyer); 5°) nocardia (Toni e Trevisan); 6°) sporotrichum (Link); 7°) aspergillus (Micheli); 8°) penicillium (Link); 9°) trichosporum (Behrend); 10°) pityrosporum (Sabouraud); 11°) montoyella (Cladosporium, ecc.).

Molte varietà di questi parassiti cutanei sono stati scoperti e studiati da Castellani, il quale ha raggruppato in un quadro del suo *Manuale* parassiti e forme cutanee da essi determinate. Risulta dal medesimo che i funghi appartenenti al genere: epidermophyton, endodermophyton, malassezia, cladosporium determinano le *tigne* e più precisamente: la *tinea cruris*, la *tinea alba*, la *tinea albigena*, la *tinea sabouraudi tropicalis*, la *tinea nigro-circinata*, la *tinea capitis*, la *tinea uruburu*.

Noi descriveremo in succinto le seguenti:

Forme cliniche.

I. LA TINEA ALBIGENA. — Venne scoperta in Giava da Nieuwenhuis. Poi ne fu constatata la presenza da Jeanselme nell'Indocina e nel Siam, e da Castellani a Ceylon. E' pure presente nell'Arcipelago della Malesia.

E' prodotta dal *Trichophyton albiscans*.

La lesione consiste in una eruzione che colpisce le palme delle mani e le piante dei piedi e costituita da bollicine che rompendosi, lasciano uscire una sierosità chiara. La pelle diviene poi secca e si fa sede di desquamazione e prurito. Man mano la malattia progredisce, si determina nella cute un processo di *cheratosi* per cui si inspessisce più o meno notevolmente, e si determinano infossamenti in corrispondenza

delle pieghe naturali. Alle volte nascono in sede placche di leucodermia. La malattia ha un decorso cronico. Colpisce adulti e giovani. La cura vien fatta colla tintura di jodio e pomata di crisarobina.

II. *TINEA SABOURAUDI TROPICALIS*. — Malattia scoperta da Sabouraud nell'Indochina e nel Tonchino. Constatata poi nel Giappone ed a Ceylon (Castellani).

Essa è prodotta dal *Trichophyton blanchardi*.

La lesione cutanea appare generalmente nella porzione scoperta delle gambe sotto l'aspetto di chiazze eritematose che assumono presto l'apparenza di quelle della pitiriasi. Esse sono rotonde e della larghezza di un pollice o di un pollice e mezzo. Il cerchio della placca eruttiva non è sempre regolare. Il centro di essa presenta un colore brunastro-cupo; i margini possono presentare vescicole e papule ed in alcuni casi tendenza alla lichenificazione. Le chiazze si diffondono e moltiplicano e sono sede di un prurito intenso che costringe al grattamento e quindi si producono escoriazioni seguite da infezioni piogene.

La cura deve essere fatta colla pomata di crisarobina. Il cambiamento di clima è molto indicato.

III. *TINEA NIGRO-CIRCINATA*. — Venne osservata da Castellani. E' prodotta dal *Trichophyton ceylonense*.

La eruzione appare di solito al collo ed allo scroto e consiste di poche chiazze circolari con margine rilevato e con superficie interna intensamente nera specie al centro. Non si notano, nemmeno ai margini, nè papule, nè vescicole, nè bolle. La eruzione è pruriginosa ed ha tendenza alla guarigione spontanea, lasciando in posto una macchia rossa che col tempo si dilegua.

La cura deve essere fatta con pennellazioni di tintura di jodio.

IV. *TINEA IMBRICATA (Tokelau)*. — Osservata da Fox, la malattia venne meglio definita e descritta da Manson (Manson's Herpes). Frequente nelle regioni tropicali dell'India e delle isole viciniori, nella Malesia, nelle Filippine, nel Tonchino, Giava, Sud della China, Ceylon, Brasile, ecc.

E' prodotta da un parassita appartenente al genere *endodermophyton* (*sp. concentricum*). La eruzione cutanea consiste in chiazze di forma circolare ognuna delle quali presenta anelli concentrici di squamme che hanno colore grigiastro-sporco, sono asciutte e leggermente increspate (Castellani). Ogni chiazza non presenta più di quattro di questi anelli concentrici. La eruzione venne osservata dovunque fuori che sul cranio. Castellani, contrariamente alle affermazioni di altri studiosi, l'avrebbe osservata anche sulla faccia e nell'ascella e come Manson sulle unghie. Queste inspessiscono, assumono aspetto rugoso e si presentano fortemente screpolate. La malattia è sede di un tormentosissimo prurito ed è di difficile guarigione.

Il decorso è cronico. Lo stato generale di salute non è affatto colpito.

La eruzione presenta varietà cliniche. Non sempre si presenta ad anelli concentrici, ma può essere diffusa.

La cura che dà i migliori risultati è fatta o colla pomata iodica



Fig. 49. — *Tinea alba* (Osserv. personale: Tripoli).

(Manson), o con resorcina disciolta in tintura di Benzoino (Castellani), o colla pomata di crisarobina.

V. *TINEA FLAVA*. — Ritenuta da Castellani e Chalmers una specie tropicale di *tinea versicolor*, questa forma morbosa è prodotta dalla *malassezia tropica*, ed è frequente nella China, Ceylon ed India del Sud.

Essa appare sotto forma di chiazze di colore variabile dal giallo-cupo al giallo-lievè (canario), che non presentano nè margini rilevati, nè contorni regolari. Compariscono più frequentemente alla faccia, al collo, al torace ed all'addome: non danno luogo a desquamazione e non sono sede di prurito. La malattia ha un decorso cronico di anni ed anni.

La cura viene fatta con terpentina, con pomate di naftol, di resorcina salicilica e per settimane è mesi. Il cambiamento di clima esercita una notevole influenza nella efficacia della cura.

VI. *TINEA INTERSECTA*. — E' un'affezione caratterizzata da chiazze rotonde od ovali che compariscono agli arti ed al tronco (dorso e torace ant.). Esse presentano dimensioni varie e colorito bruno intersecato da linee bianche (intersecta). Ai margini che possono essere un po' rilevati, alle volte si osservano piccolissime papule scure.

La cura deve essere fatta con pennellazioni di tintura di jodio e pomata di crisarobina.

VII. *TINEA ALBA*. — E' prodotta dal *Trichop. macfadyeni*. Si osserva principalmente agli arti (tanto inferiori che superiori) ma talvolta anche la faccia ne può essere colpita. La eruzione consiste di macchie irregolari, oppure rotonde od ovali, di colorito bianco, con margini appena appena rilevati e solo eccezionalmente presentanti delle piccole papule. Un esempio classico di questa forma fu veduto da Gabbi a Tripoli.

La terapia iodica è la più efficace.

I. Pinta.

(*Mal de Pinto - Carate - Tina - Quirica - Lota*).

Generalità. — Dalle differenti specie dei generi *aspergillus*, *penicillium*, *montoyella* ha origine una polimorfa affezione cutanea che si è osservata e descritta in America e qui già nota fino dalla seconda metà del secolo XVIII. È un'affezione endemica localizzata alle regioni tropicali del Nuovo Continente. Però esempi ne furono osservati in Egitto, alle Filippine, ed alla Costa d'Oro. Caratteristica sua è un particolare colorito della cute associato a desquamazione. Di essa furono distinte quattro varietà:

1°) *Grigia* (detta anche varietà nera): le macchie che caratterizzano la eruzione sono a figura irregolare, di colore plumbeo che gradatamente diviene scuro. Esse appariscono sulla faccia determinando un notevole cambiamento della fisionomia. La faccia può divenire completamente nera così da dare le apparenze di quella di un negro. Macchie appariscono agli arti nelle parti scoperte e già brune (superficie esterna delle braccia e delle gambe, dorso delle mani, ecc.). Anche nel tronco la eruzione può comparire, ma solo a chiazze. Essa è pruriginosa

e sede di desquamazione. Dopo qualche tempo la superficie colpita diviene ruvida e scabrosa e la pelle inspessita e vascolarizzata più che normalmente. Essa emana in taluni casi un odore simile a muschio.

2°) *Bleu*: pur questa colpisce la faccia e gli arti. Le macchie cutanee hanno figura più irregolare della precedente varietà, il loro colorito tende al cianotico od al grigio-piombo, od al violetto od all'indigo-bleu. Esse sono di solito di piccole dimensioni e largamente disseminate così che si ha l'impressione di una forma cutanea maculosa, oppure, se sono diffuse a tutto il corpo, sembra che la pelle abbia un colorito bleu diffuso.

3°) *Rossa*: in questa varietà la distribuzione delle macchie avviene egualmente che nelle due precedenti, ma esse sono più piccole. Il colorito è rosso-sanguigno, alle volte cupo come quello della barbabietola. La cute è rossa, ruvida, fortemente vascolarizzata e facilmente sanguinante. La pelle è sede di intenso prurito, asciutta e iperestesica. La varietà in esame è la più contagiosa di tutti. Può essere associata alle altre due precedenti nello stesso infermo.

4°) *Bianca*: questa è lo stadio terminale comune a tutte le varietà ora descritte. Le macchie si scolorano al centro e quindi alla periferia e divengono perfettamente bianche. Si trovano dove la pelle è più sottile (superficie estensorie delle articolazioni). Le macchie sono di un colorito giallognolo all'inizio che viene rapidamente sostituito da un colore bianco. Sono localizzate prevalentemente alle radici dei peli, attorno agli occhi e nelle mani e nei piedi. La malattia colpisce quasi costantemente i negri. Essa non è direttamente contagiosa. Il clima tropicale, le croniche flogosi della cute, l'uso di acque molto mineralizzate predispongono all'affezione. I sessi sono egualmente colpiti e così tutte le età ad eccezione dell'infanzia. La prognosi *quoad valetudinem* è riservata perchè la malattia non ha tendenza spontanea a guarire.

La cura deve esser fatta sull'inizio con pennellazioni di tintura di iodio. In periodo più progredito mostra efficacia la crisarobina sotto forma di pomata, e la pomata di resorcina od all'acido salicilico. Utile la segregazione degli infermi.

BIBLIOGRAFIA.

Jeanselme. *Dermatologie exotique*, 1904. Paris. — **Montoya y Flores.** *Thèse de Paris*, 1898. — **Bodin.** *Annales de Dermatologie*, 1903. — **Sandwith.** *British med. Journal*, 1905. — **Castellani.** *Ceylon medical Reports*, 1906-909.

II. Sprue o afta tropicale.

(*Da Ifomiceti?*)

Definizione. — È una malattia che si osserva nelle regioni tropicali e paratropicali, rarissimamente anche nei paesi a clima temperato. È caratterizzata da una flogosi dell'apparato digerente, manifestantesi con

lingua sporca, piccole ulcerazioni od afte boccali, nausea, senso di pena e gonfiezza, all'epigastrio e diarrea, denutrizione e grave anemia.

Distribuzione geografica. — La malattia è endemica nell'Asia (Sumatra, Malaya, Giava, Siam, India, Ceylon China e Giappone); nell'Australia (E. e S.); nella Nuova Caledonia, nelle isole Fiji. Rara nell'Africa Occidentale. Presente nella Nordica.

Esempi di epidemia si sono descritti in Europa. Classica quella osservata da Peters in Inghilterra nel 1910. Casi sporadici da Gabbi nell'Italia meridionale.

Etiologia. — Le ipotesi intorno alla causa ritenuta valevole a produrre il quadro clinico sono state enunciate in maniera riassuntiva da Castellani e da Bahr (1914). Esse sono molteplici. Per alcuni il momento etiologico è rappresentato da una infezione batterica, per altri da un'infezione protozoica, per altri ancora da cattiva alimentazione. Coloro che ritengono che essa abbia origine alimentare, o sia l'espressione di una condizione di povertà organica, o rappresenti la manifestazione morbosa inerente ad una condizione climatica speciale, sembra a noi che diano ad una condizione predisponente o secondaria l'importanza di una primaria. Epper ciò non esitiamo ad esprimere il nostro avviso che ciò non sia esatto. Anche coloro che vorrebbero dare come momento etiologico una verminosi intestinale (*Strongiloides stercoralis*) dimenticano che in molte e molte epidemie nemmeno si vide l'ombra di un verme. Il fatto della *epidemicità* della malattia, del suo esplodere in determinati paesi, o in determinati quartieri di una città, il suo rapido diffondersi in una stessa famiglia e tra famiglie vicine rende più accetta allo spirito e più consentanea ai fatti la ipotesi della natura batterica o protozoica della malattia.

Le ricerche su questo campo hanno condotto ad ammettere tre teorie:

a) *Teoria batterica.* Thin e Macfayden avrebbero trovato e descritto un bacillo come agente specifico della malattia, ma la loro osservazione non ebbe conferma. Anzi si è sospettato che in certi casi non si trattasse di vera ma di falsa diarrea epidemica, provocata da bacilli del gruppo Flexner (*Pseudosprue*). Distaso, di recente, ha descritto un bacillo (*B. bifidus*) cui annette importanza patogenetica: ugualmente Justi ha additato un bacillo (1913).

b) *Teoria ifomicetica.* Furono i tropicalisti francesi che hanno ritenuto doversi riporre la causa della diarrea epidemica negli ifomiceti (Le Dantec). In uno studio molto accurato Low e Castellani hanno trovato nelle feci dei malati molte specie del genere *monilia*: *enterica*, *faecalis*, *rotunda*, e dei *saccaromyces*, ma hanno veduto che questi stessi ifomiceti si possono trovare in soggetti sani e che essi possono essere fatti sparire con medicamenti senza che perciò la malattia cessi il suo corso.

c) *Teoria protozoica.* — Il corso della malattia, l'anemia che provoca, la presenza di granulazioni cromatiche nei globuli rossi, parlano,

scrive Castellani, in favore della origine protozoica. Il reperto di amebe, di spirocheti ecc. è stato annunciato da parecchi osservatori, ma non si può per ora concludere che uno di essi rappresenti l'agente specifico della malattia.

Sintomatologia. — I sintomi non presentano, in ogni caso, uniformità nel modo di palesarsi sia nel riguardo della sede da cui muovono, come in quello della loro successione.

Non sembra che vi sia un *periodo d'incubazione*. L'inizio avviene in maniera lenta, quasi insidiosamente. Il soggetto che ne è colpito presenta sulle prime segni di dispepsia gastro-intestinale: si tratta di eruttazioni che intervengono breve tempo dopo mangiato, senso di gonfiezza all'epigastrio prima e quindi al resto dell'addome, e spesso ma non sempre evacuazione mattutina di materia poltacea giallastra. L'addome si presenta di frequente meteorico. A questi disturbi di lieve entità il colpito non presta molta attenzione tanto che continua nelle sue ordinarie occupazioni e non chiede l'intervento del medico. Ma poco a poco i segni della turbata funzione gastro-intestinale si rendono più evidenti, e la evacuazione mattutina è seguita da altre nel corso della giornata. Si passa così al

Periodo di stato. — Il malato diviene debole, irritabile, la denutrizione e l'anemia si rendono palesi. Al mattino il sonno viene interrotto bruscamente dal bisogno di evacuare l'alvo: è questa evacuazione che i Medici francesi chiamano *selle reveille-matin*. Le evacuazioni sono nettamente diarroiche: liquide, giallastre, fetenti. Esse si ripetono varie volte nel corso della giornata. È in questo periodo che compariscono nella bocca delle piccole vescicole che si ulcerano o dei minimi noduli senza epitelio. Sono le *afte* (Sprue) che nascono tanto alla punta della lingua, al frenulo, al velo del palato che in altre parti della bocca (pilastri delle fauci): la lingua si spoglia del suo rivestimento epiteliale, diviene rossa, liscia e facilmente irritabile dall'uso degli alcoolici (vino, cognac, ecc.); una sensazione di acidità in bocca appare e diviene permanente e la deglutizione può rendersi dolorosa. Coi disturbi dell'intestino (talvolta si verificano delle calme transitorie) la nutrizione progressivamente decade e si determina l'assottigliamento del pannicolo adiposo, la floscezza dei muscoli, l'impallidimento della cute che perde in parte la sua lucentezza ed elasticità: i capelli si fanno ruvidi. Sulle mucose pure si delinea un progressivo scolorimento, indice dell'anemia lenta e progressiva che pervade l'infermo. Nelle urine si constatano le alterazioni proprie al turbato ricambio materiale, alla progressiva inanizione. Urea e cloruri diminuiti: comparsa, frequente, di ossalato di calce ed acido urico: in taluni rari casi urobilina ed albumina.

Il male continua il suo corso e se la terapia è insufficiente si entra nel

Periodo terminale. — Questo può durare parecchi anni. Durante il suo decorso può intervenire la morte: o per un brusco e rapido esagerarsi dei disturbi intestinali così da aversi il quadro di un gravissimo attacco di enterite che simula un attacco di colera; o per una sincope; o per l'apparire di una tubercolosi che viene a complicare il processo.

SANGUE. — Mostra le seguenti modificazioni. Le emazie si riducono da 5 a tre e perfino ad un milione per mmc. però mantengono la loro forma, mentre il valore globulare si abbassa. I leucociti pure diminuiscono di numero: da 6 a 7000 possono ridursi a 3-2000. Il rapporto tra globuli rossi e leucociti è da 400: 1, nei casi che presentano la maggiore gravezza.

Nella formula leucocitaria si constata che i mononucleati e gli eosinofili sono in relativo aumento sui polinucleati. Castellani, E. H. Ross, C. H. Ross hanno trovato entro i linfociti ed i polinucleati dei corpi rotondi od ovali (da 2-4 micron e più) ed includenti punti più decisamente colorati. Taluni di essi sono di dimensioni più larghe e più ricchi di cromatina e ricordano i corpi trovati di recente nella sifilide.

Il sangue coagula più lentamente che in condizioni normali.

ESAME DEI SECRETI ED ECRETI. — La *saliva* contiene cellule dell'epitelio linguale le quali secondo Castellani, Low e Cropper, presentano due tipi di *inclusioni cellulari*: 1° tipo: le cellule presentano nel loro interno da 12-15 corpi rotondi od ovali (da 2-8 micron) che si colorano in rosso od in porpora, col Leishman; 2° tipo: le cellule contengono dei corpi granulari che ricordano i clamidozoi, ma che sono probabilmente prodotti degenerativi delle cellule.

Le *feeci* presentano insieme a muco, epiteli disquammati, numerosissime forme batteriche e spesso uova di elminti. Sono di colorito grigio-verdastro o grigio-biancastro e di odore assai fetido. Abbondanti i grassi.

Anatomia patologica. — Nella bocca si osserva una desquamazione epiteliale più o meno largamente disseminata, e qua colà ulcerazioni aftose. Nell'ultimo periodo della malattia tutta la mucosa può coprirsi di mughetto. Nello stomaco si constata una specie di assottigliamento della parete e una viva congestione della mucosa. Nell'intestino le lesioni sono più rilevanti: la mucosa è ricoperta da muco grigiastro più o meno spesso: la parete è pure assottigliata. Sulla superficie si nota una congestione più o meno ragguardevole e non uniformemente distribuita e talvolta come una specie di tumefazione edematosa. Sono rarissime le ulcerazioni piccole e superficiali della mucosa.

All'esame microscopico della parete intestinale si constata:

a) a *livello delle piccole ulcerazioni*: oltre la disepitelializzazione, una infiltrazione embrionaria assai accentuata, densa ed estesa a guisa di nappo.

b) *all'intuori delle ulcerazioni*: una disepitelializzazione assai marcata; le glandole di Lieberkühn sono rarefatte, contorte, con cavità dilatata; l'epitelio che le riveste si presenta qua e colà staccato. Nelle cellule epiteliali cilindriche sono contenuti dei *blocchi mucosi* di forma ovale i quali dimostrano che è intervenuta una trasformazionee mucosa delle cellule stesse. Il muco che si versa nel dotto glandolare lo riempie prima e quindi ne esce coprendone lo sbocco nell'intestino.

In complesso la lesione anatomica riveste al tempo stesso le caratteristiche della *enterite catarrale* (disepitelializzazione) e della *follicolare* (infiltrazione leucocitaria della mucosa e dei follicoli).

Il *fegato* nel primo periodo della malattia si presenta congesto epperciò aumentato di volume; nel secondo, diminuito di volume e con segni di degenerazione grassa. *Milza e reni* di volume e struttura normali.

La nota anatomo-patologica caratteristica della malattia è quindi rappresentata da un processo di desquamazione della mucosa dell'intero apparato digerente, cui si associano spesso lesioni dei follicoli e glandole dell'intestino, del fegato e del pancreas. La mucosa intestinale col tempo diviene atrofica ed il sangue impoverisce, sia nei suoi elementi morfologici, che nelle loro proprietà vitali.

Complicanze. — Non vi sono complicanze che siano intimamente legate a questa malattia. L'itterizia, il diabete, le emorragie sono eventi che si possono osservare, ma che non si possono mettere in diretto rapporto con essa. Low ha segnalato la comparsa dell'artrite.

Il fatto che in taluni individui si sviluppa una intensa anemia che può assumere i caratteri di quella perniciosa trova la spiegazione in antecedenti morbosì personali del colpito (stato di anemia semplice o di denutrizione precedenti alla malattia).

Prognosi. — In molti esempi deve essere riservata, data la facilità della malattia a recidivare. Riservata specie poi in quei malati che non ascoltano il medico e che ai primi miglioramenti si liberano dalle regole igieniche e dietetiche che sono state consigliate.

Terapia. — La terapia deve avere di mira i seguenti punti: 1°) il riposo del malato in letto; 2°) l'uso di speciali alimenti; 3°) l'impiego di medicamenti purgativi; 4°) il cambiamento di clima.

Il *riposo nel letto* sottrae il malato alle influenze fisiche esterne, alle fatiche, alle emozioni e vale a mantenere il corpo in una temperatura pressochè costante.

La *dieta* deve essere fatta con alimenti appropriati e per molto tempo l'alimento unico nei primi tempi deve essere il latte, e di vacca possibilmente, e raccolto in recipienti puliti. Attenzione deve essere fatta alle mani di chi lo munge. Se il latte fresco non è ben tollerato, si

deve bollire e farlo prendere scremato e con aggiunta di acqua seconda di calce se non determina l'attenuazione della diarrea.

La quantità da usare è da due a tre litri al dì (a seconda dell'età del colpito) e deve essere somministrato in poca quantità, ma sovente (ogni tre ore) e piuttosto caldo che freddo. Nel caso che provochi acidità e pena epigastrica sarà opportuno aggiungere alcalini (bicarbonato di soda, magnesina usta). Alle volte conviene aggiungere acque minerali alcaline e gassose (Acqua di Vichy, Giesshübler, Apollinaris, ecc.). Quali succedanei del latte, il Kefir ed il Koumis rendono notevoli servigi. In seguito si possono dare uova (sbattute nel brodo), Mellin's Food, Plasmon e Sanatogen.

Quando sia cominciata la convalescenza si potrà dare brodo di pollo con uova, pollo e pesce e, dopo qualche tempo, fave, piselli e poi le patate. Per parecchio tempo si devono evitare le frittate di ritagli di macello, i ragù, le salse acide, i cibi pepati e troppo salati (acciughe), gli alcoolici (vino compreso) e le bevande ghiacciate (granite e gelati).

Al primo ritorno di un sintoma (ricaduta) occorre rimettere l'infermo a dieta lattea assoluta. Fra i cibi che si consigliano quando i sintomi vanno diminuendo è la zuppa di fegato. A Ceylon è molto usata.

Latte e frutta. In alcuni esempi si è veduto che l'aggiunta alla dieta lattea delle frutta può essere utile. Si consigliano le fragole, le banane, le mele, le pere e nella dose quotidiana da $\frac{1}{2}$ ad $1\frac{1}{2}$ libra. Anche l'uva è consigliabile. Non si devono usare composte di frutta, nè frutta acida.

Dieta carnea. Nei casi nei quali manca o non è tollerato il latte Cantlie ha consigliato con molta fede la dieta carnea. Si deve usare finalmente tritata in polpette, o con succo di carne cruda risultante dalla fine triturazione di questa con aggiunta di 50 gr. di acqua e 20 gocce di acido cloridrico officinale.

Latte e carne. In taluni casi si ricorre all'uso tanto del latte che della carne però in maniera alternata. Cantlie dopo tre o quattro giorni di dieta carnea consiglia un giorno di dieta puramente lattea.

Trattamento medicamentoso. — Quasi tutti i Medici tropicalisti concordano nel ritenere dannosi gli astringenti ed inutili i disinfettanti. Begg avrebbe ottenuto benefici effetti colla Santonina (25 centigr. in olio salato) al mattino e nella notte. Cantlie somministrando da 60 centigr. ad 1 gr. di ipecacuana due o tre volte al dì, avrebbe pure visto qualche giovamento nei casi gravi. Di recente si è usato il Clor. di emetina.

Contro le *afte boccali* si possono usare: il timol, la glicerina boracica, l'allume in soluzione diluita assai, contro il *dolore*: novocaina, alipina o stovaina; contro la diarrea *acuta*: l'oppio in polvere o il laudano e contro il dolore insistente *fosche calde al ventre*, ma usarne con cautela.

Insieme a tutto ciò iniezioni sottocutanee di ferro, arsenico e Bioplastina. Quest'ultima ha reso segnalati servizi (Gabbi).

Cambiamento di clima. Caldamente consigliato il passaggio dal clima tropicale al temperato. Ciò può farsi anche nei paesi tropicali coll'inviare l'infermo in una elevata zona montana.

BIBLIOGRAFIA RECENTE.

A. Castellani & G. C. Low. *The rôle played by Fungi in Sprue.* Jl. Trop. Med Hyg. 1913, vol. 6, n. 3, p. 33. — **C. Wegele.** *Ueber die diaetetische Behandlung gewisser Formen chronischer Diarrhoeen speziell von indian Sprue.* Med. Klinik. 1913, vol. 9, n. 22, p. 266. — **B. Ashford.** *Notes on Sprue in Porto Rico and the results of treatment by Yellowed Santonin.* Amer. Jl. Trop. Dis. 1913, vol. 1, n. 3, p. 146. — **J. Cantlie.** *Some recent observations on Sprue.* Brit. Med. Jl. 1913, nov. 15, p. 1286. — **St. Leede.** *Ein Fall von Sprue durch Erdbeeren gebessert.* Zeitsch. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, 1913, vol. 75, n. 3, p. 578. — **A. Distaso.** *Sur l'étiologie de la Sprue.* Bull. Soc. de Pathol. exotique, n. 4, 1914. — **P. H. Bahr.** *Researches on Sprue.* Trans. Soc. Med. Trop. and Hygiene, 1914, vol. 7, n. 4, pp. 161-182. — **K. Justi.** *Beiträge zur Kenntniss der Sprue.* Aphae trop. Beihefte zur Arch. f. Schiff's und Trop. Hyg. 1913, dec., vol. 17, Beiheft 10, pp. 5-53. — **G. C. Low.** *Arthritis in Sprue.* Journ. Trop. Med. a. Hygiene, 1914, Jan. 1, vol. 17, n. 1, pp. 1-2. — **Castellani.** *Notes on the Hyphomycetes found in sprue. etc.* Jl. Trop. Med. a. Hyg. 1914, Pol. 15, vol. 17, n. 20. — **L. Rogers.** *Two cases of sprue by mouth streptococcal vaccines, etc.* Lancet. 1914, June, pp. 1605-1606. — **H. B. Hiatt & W. Allan.** *Notes on cases of sprue invalided from the Tropics.* Jl. Amer. med. Assoc. 1914, Aug. 1, vol. 63, n. 5. — **Ashford B.** *Clinical notes on a case of sprue.* Boll. Assoc. Med. de Puerto Rico 1914, vol. 10, n. 98.

XIII.

Blastomiceti.

Blastomicosi.

Dai generi *saccharomyces*, *cryptococcus*, *coccidioides*, *monilia* (come da qualche altro non ancora ben definito) viene provocata una lesione cutanea che ha una larga diffusione nelle regioni tropicali dell'America meridionale, nel Tonchino, nelle isole Filippine e a Ceylon.

Rara in Africa, non ancora descritta in Europa, l'affezione in discorso presenta una sindrome che venne fatta conoscere da Mc. Gilchrist e da R. Stokes. Una eccellente monografia dobbiamo al dott. Buschke.

La malattia inizia con maculo-papule o placche di colore rosso-blauastro che si infiammano e possono supurare probabilmente in seguito ad una accidentale infezione da piogeni. Le papule man mano ingrandiscono e divengono noduli così che la cute apparisce ruvida e qua e colà ulcerata: l'ulcerazione si estende in superficie e profondità distruggendo i tessuti che incontra (nella faccia il naso e le labbra). La sede iniziale della malattia è rappresentata, di solito, dal dorso della mano o dalla faccia anteriore della gamba. Però può trapiantarsi alla faccia (fronte, labbra, naso, orecchio ecc.) ed al torace. La ulcerazione tende a cicatrizzarsi nelle prime parti dove è comparsa. Essa è sede di poco dolore e di scarso prurito ed ha naturale tendenza alla guarigione spontanea.

Sono state descritte le seguenti forme o tipi clinici: *a*) forma *cutanea* (Nord-America ed Asia); *b*) forma *oro-faringea* (Lutz e Splendore - America); *c*) forma *gluteale* (Kartulis - Egitto); *d*) forma *coccidioides* (Wernicke - America del Sud).

La sindrome presenta atteggiamento e caratteristiche a seconda della sede.

La prognosi è riservata nella forma oro-faringea, assai bene descritta da Splendore.

Terapia. — Per via interna si è consigliato il joduro di potassio. Localmente si consigliano lavaggi di sublimato corrosivo, pennellazioni di tintura di jodio ben diluita, pomate di ittiolo e belladonna.

Per la forma oro-faringea anche astringenti locali e cura generale. In questa forma si può giungere al periodo cachettico.

CAPITOLO XIV.

Da streptobacilli (funghi?)

Pellagra.

Definizione. — È una malattia endemica, a lungo decorso, caratterizzata da sintomi che muovono da lesioni cutanee, intestinali e nervose, presentante ricorrenze primaverili ed autunnali e prodotta da una causa non ancora sicuramente nota e generalmente accolta.

Sinonimi. — Malattia del sole, malattia della miseria, umor salso, risipola lombarda, mal del padrone, mal rosso e parecchi altri in *Italia*; mal de la rosa, mal del Hgado, scorbuto montano, ecc., in *Ispagna*; maladie de la teste, mal de Saint-Amons, mal de Saint-Rose ed altri in *Francia*; Buba-Rana, Tranjior, Parleala, Yupujala in *Rumania*; chichismo nel *Sud America*. Questi sono i principali sinonimi, ma ve ne sono parecchi altri e per altre regioni dove la malattia è pure assai diffusa.

Storia e distribuzione geografica. — *Europa.* In *Italia* la malattia è stata scoperta e studiata meglio che nelle altre nazioni. Le prime notizie cliniche appaiono nel 1578, ma è nel 1713 che Ramazzini descrive la malattia con brevi ma classiche linee, e la denomina *mal del padrone*. Nel 1771 compare l'importante opera di Fr. Frappolli dal titolo: *Animadversionem in morbum vulgo pellagram*. Nel 1786-89 G. Strambio scrive il suo trattato sulla *Pellagra*, che circa quaranta anni prima G. A. Pujati in Feltre aveva denominata *scorbuto alpino*. Nel 1789 Fanzago in una memoria riprende la denominazione di pellagra, e dopo di lui Marzari nel 1810 scrive un saggio medico-politico sulla pellagra e sullo scorbuto. È nell'opera di questi ultimi AA. che compariscono i primi elementi della teoria maidica nella genesi della malattia; teoria che viene dal Balardini nel 1845 vivamente propugnata in un'opera nella quale egli

addita anche lo *sporisorium maidis* come fungo patogeno del grano guasto, ed espone per il primo le regole di profilassi. Nel 1872 vede la luce l'opera classica di Lombroso nella quale la dottrina del mais guasto riceve anche una dimostrazione sperimentale. In questi ultimi tempi un vero fervore d'indagini in Italia si è manifestato su questo campo ad opera di Tamburini, Gosio, Devoto, Antonini, Volpino, Tizzoni, De Angelis, Ceni, Perroncito, Terni, Rondoni, Alpago Novello ed altri molti. In *Spagna* le prime ricerche si debbono a Casal (1735) che avrebbe scoperta la malattia nel distretto delle Asturie. Poi venne constatata in altre provincie e resa nota con nomi diversi. Mal de la Rosa, mal de Hygado ecc. e studiata da vari medici. Però la teoria maidica della sua origine non ebbe mai proseliti. In *Portogallo*, in *Francia* (Hameau, Brière de Brismont, Arduisset), in *Austria* (Merk, Weiss ed altri), in *Ungheria* (Sigmund), in *Transilvania* (Holländer, Kaiser), *Rumenia* (Baber), *Bessarabia* (Tizzoni), *Inghilterra* (Sambon e Chalmers) ne furono descritti esempi ed in talune provincie assai numerose (Bessarabia).

Africa. È stata segnalata in *Egitto* da Prumer, Sandwith e da altri riconosciuta poi in altre provincie e regioni (*Rhodesia, Africa Centrale e del Sud, Tunisia*).

Asia e Oceania. Venne scoperta nell'*India*, nelle *isole Sandwich e Filippine*.

America. Negli *Stati Uniti*, (nel *Messico, Brasile, Colombia, Argentina, Indie Occidentali* è stata di recente riconosciuta).

Etiologia. — La pellagra è malattia endemica che si osserva quasi unicamente nei lavoratori della terra, quindi nei paesi rurali e non nella città (salvo casi rarissimi). Essa si sviluppa in primavera od ai primi dell'estate; in autunno i casi aumentano, nell'inverno si riducono grandemente. Si osserva tanto alle pianure che nelle elevazioni premontane o montane.

Si possono ridurre a tre le teorie intorno alla causa della pellagra:

1°) **TEORIA MAIDICA**: la più antica. Secondo questa la malattia avrebbe origine dall'uso di mais guasto. Fatti dimostrativi i seguenti: a) la pellagra comparve in Italia quando fu importato il granoturco; b) essa si incontra dove si fa uso di questo cereale; c) essa si trova dove si beve la *chica* che è una bevanda fatta con granoturco fermentato (Colombia); d) sarebbe ridotta o scomparsa in quelle regioni dove si è provveduto con cucine speciali e con esclusione di mais guasto a proteggere le popolazioni povere (Veneto e Lombardia); e) sperimentalmente si sarebbe riprodotto colla *pellagrozeina* un quadro simile alla pellagra (Lombroso).

Ma con qual meccanismo il mais guasto produca il quadro morboso le opinioni sono diverse. Secondo taluni vi sarebbe in esso assenza di nitrogeni complessi; secondo altri conterrebbe prodotti tossici che colpirebbero

solo individui suscettibili (Gosio, Ferrati, Di Pietro e Antonini ammettono che i veleni siano elaborati o contenuti nelle perisporiacee); secondo altri ancora, le tossine avrebbero origine nell'intestino per la influenza del *bacillus coli communis* (De Giaksa). Lombroso nel 1871 scoprì due alcaloidi agenti l'uno come la coniina, e l'altro come la stricnina.

Raubitschek avrebbe sperimentalmente messo in evidenza questo fatto che nutrendo con mais buono o guasto delle cavia e topi bianchi e lasciandoli esposti al sole, si producevano in essi effetti morbosi gravi. Egli ha ritenuto che con il mais entrino nel sangue delle sostanze fotodinamiche che sotto l'influenza del sole si convertono in tossine (?).

2° TEORIA INFETTIVA: sono stati incolpati come generatori della malattia: a) batteri (funghi - streptotricice); b) protozoi; c) elminti.

I. Rispetto ai primi rileviamo che furono emesse le seguenti vedute:

a) il germe è rappresentato da uno strepto-bacillo (Tizzoni). Gli studi sempre più completi e rigorosamente condotti hanno messo la

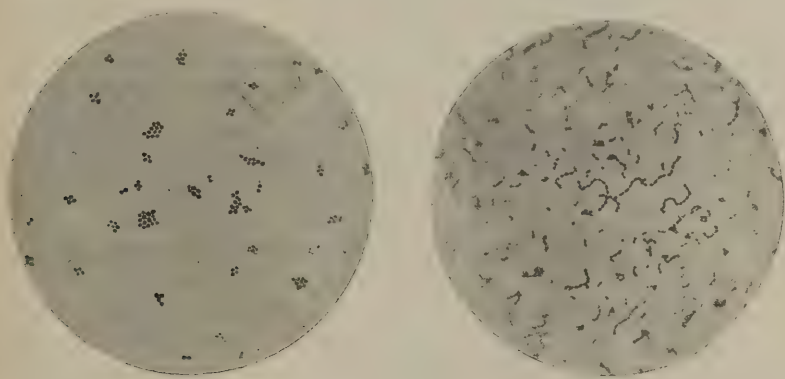


Fig. 50. — *Streptobacillus pellagrae* (Tizzoni e De Angelis).

veduta di Tizzoni in prima linea; b) il germe sarebbe un bacillo (*bacillus solanacearum* (Monti e Tirelli); *bacillus maidis* (Majocchi e Cuboni); *bacillus pellagrae* (Carraroli); c) il germe sarebbe un fungo: *penicillium rhyzopus*, ecc. (Monti e Tirelli); *sporisorium* (Ballardini); *aspergillus* (Ceni e Fossati).

[Da una serie coordinata di esperienze e di osservazioni cliniche Tizzoni è giunto ad additare nello *Streptobacillus pellagrae* il germe patogeno della pellagra, che arriva nell'intestino umano insieme al mais avariato. Dall'intestino, dopo avere prodotto un indebolimento nei poteri di resistenza dell'organismo, passerebbe nel sangue, negli organi e nel liquido cefalo-rachidiano, dai quali è possibile isolarlo e specialmente dal sangue.

La tecnica è la seguente. Il sangue tolto dalla vena del braccio vien posto nella quantità di 5-6 cmc. in varie provette, lo si lascia coagulare e lo si mette per 24 ore in termostato. Poi si aspira il siero che si è separato e lo si sostituisce con 15-20 cmc. di brodo. Se non si è avuto sviluppo di germi si deve lavare il coagulo con nuovo brodo e sostituirlo due o tre volte. Ugualmente si procede col sedimento ottenuto dal siero. Se il germe si è sviluppato si passa in agar e brodo

con aggiunta di sangue di coniglio defibrinato. Con speciali procedimenti De Angelis è riuscito ad ottenerlo dalle feci dei malati di pellagra.

Lo streptobacillo secondo Tizzoni sarebbe un fungo in sviluppo pleomorfico. Esso presenta due tipi: *Tipo A* assai virulento che si osserva nei casi acuti e che è rappresentato da forme bacillari o lanceolate disposte a catene lunghe e mobili; le culture nell'agar presentano l'aspetto di goccioline di rugiada: coagula il latte, acidifica i mezzi di cultura ed emolizza rapidamente il sangue. Non resiste al Gram. *Tipo B* che si osserva nei casi lievi di pellagra, si presenta a forma di cocco che si riunisce a coppie, a catena od in cumuli: si sviluppa in brodo e gelatina e dà sull'agar una patina cremosa bianco-giallognola; coagula lentamente il latte, acidifica meno intensamente del tipo *A*, è lentamente emolitico. Resiste al Gram e può vivere in mezzi nutritivi senza sangue.

Lo streptobacillo è patogeno per le cavie. Il tipo *B* può provocare nel siero formazione di agglutinine (1:100). Il potere agglutinante è massimo nei miglioramenti che seguono alla riacutizzazione della malattia e poi sparisce. Esso produce tossine che hanno azione specifica sul sistema nervoso. Nel periodo premortale è presente in gran numero nel sangue, nei tessuti e nell'intestino (De Angelis).

Il dottrinale etiologico ci sembra quasi completo. Il non essere stato trovato il germe da alcuni studiosi non potrebbe costituire una eccezione fondamentale data la complessità della tecnica della ricerca e le condizioni del suo reperto nell'organismo. Nè ci sembra che possa avere valore la mancanza di reazioni immunitarie specifiche poichè si tratta molto probabilmente di un fungo anzichè di una batteriacea vera propria. Il chiedere che il quadro morboso negli animali debba avere identità con quello umano ci sembra troppo. Se il terreno fosse identico allora si che l'effetto alla medesima causa dovrebbe essere identico; ma all'esperimento nell'animale non si deve chiedere una portata che non può avere].

II. Rispetto ai protozoi:

a) Perroncito avrebbe trovato corpi speciali nella pelle dei pellagrosi; b) Babes delle forme simili ai *clamidozoi*; c) Sambon avrebbe trovato uno spirochete nel liquido delle bolle delle mani. Quest'Autore ha studiato da noi la malattia e poi in America. Egli sostiene che deve essere un'affezione da protozoi per questi dati: 1°) per la mononucleosi, che si riscontra nel sangue; 2°) per le ricadute frequenti; 3°) per il decorso, durata e sintomi affini a quelli delle malattie da protozoi; 4°) per la costante e caratteristica distribuzione geografica della malattia (vettori della malattia sarebbero i Simulidi); 5°) per l'effetto benefico portato dall'atoxyl. d) Long pensa che il germe sia un'ameba e quindi la malattia una specie di dissenteria amebica.

III. Rispetto agli elminti:

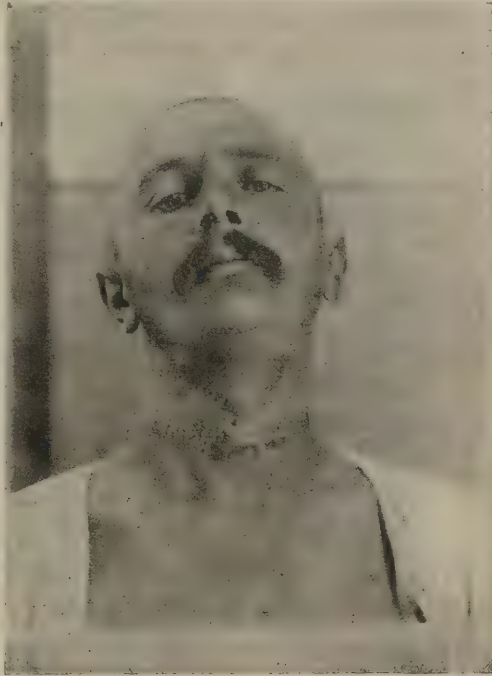
Alessandrini avrebbe osservato nelle acque potabili delle regioni dominate dalla malattia una *Filaria* che sarebbe la causa della malattia. Nella pelle dei pellagrosi avrebbe veduto le ova del parassita.

3°) TEORIA DELLA AVITAMINOSI (deficienza di taluni elementi nelle vivande). Si è certificato che la mancanza di complessi azotati nella dieta determina il quadro clinico del beriberi. Era naturale che si pensasse che l'uso del mais potesse determinare il quadro clinico della pellagra per una identica cagione. Si trovò che gli animali (cavie, conigli) nutriti con solo mais o suoi prodotti (monofagismo) muoiono dopo qualche tempo.

Sono in corso studi da noi, ad opera di Volpino, Rondoni, Baglioni, Amante per risolvere l'arduo problema anche da questo nuovo punto di vista.

Cause predisponenti. Esse sono:

a) *Sesso*: sono più colpite le donne degli uomini; b) *età*: presente la malattia in tutte le età compresa quella della prima e seconda infanzia; c) *stato sociale*: sono maggiormente colpiti i poveri (contadini ed operai) che hanno un nutrimento non sempre adatto e sufficiente, e vivono in non buone condizioni igieniche (male del povero); d) *campagna*: rara assai nelle città della regione dove la malattia è endemica, si riscontra invece con grande frequenza nei paesi e villaggi (male rurale); e) *malattie debilitanti e debolezza costituzionale*: rendono più facile l'attecchimento della malattia; f) *luce solare*: questa si ritenne un tempo elemento causale perchè le si ascrisse le genesi della dermatite (male del sole), ma oggi le si nega quasi ogni importanza nella determinazione del quadro clinico.



a

Fig. 51. — Dermatite del collo.
(Da una fotografia del Prof. Majocchi).

Sintomatologia. — 1°) *Periodo d'incubazione.* — Da taluni esempi sembrerebbe risultare che sia di breve durata (Sambon). Il colpito, sul finire dell'inverno comincia a notare una minore resistenza al lavoro, lievi disturbi gastrici, tendenza alla confusione mentale (*balordone*) e tristezza.

2°) *Periodo di stato.* — Il primo sintomo che appare è un rossore diffuso al dorso delle mani o dei piedi in una giornata di primavera, dopo l'esposizione per un tempo più o meno lungo ai raggi solari. Questo eritema dà una sensazione molesta di bruciore e calore. Nel tempo stesso il colpito comincia ad accorgersi di un po' di stanchezza

anche dopo un non grave lavoro. Le funzioni intestinali si alterano: compare diarrea con discreta frequenza; la stitichezza è rara. La lieve dermatite dopo due o tre settimane scompare in uno ai disturbi accennati.

Però nella successiva primavera, oppure due o tre anni dopo, i disturbi si ripresentano, ma specialmente notevole quello della cute: si determina una vera e propria dermatite anche con formazione di bolle. Breve tempo dopo si infiamma la mucosa delle labbra, delle guance e del palato molle e la lingua pure, e su di essa possono presentarsi afte, vescicole e piccole ulcerazioni: interviene una molesta sciallorrea. A questi

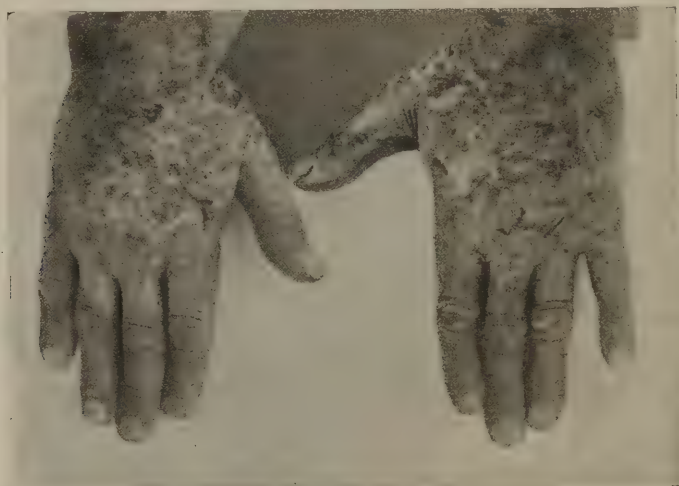


Fig. 52. — Dermatite delle mani (Majocchi).

disturbi si associano i seguenti: senso di peso, eruttazione dopo mangiato, dolori addominali di solito con diarrea, più di rado con dissenteria.

In seguito si rendono manifesti i disturbi del sistema nervoso. La vertigine, già comparsa nella seconda ricorrenza primaverile della malattia si fa insistente e talvolta è tale da far cadere l'infermo; la forza muscolare va diminuendo così che egli non può più attendere all'usato lavoro, cominciano ad apparire tremori negli arti e nel capo e la debolezza delle gambe aumenta per tal modo che egli deve camminare con l'aiuto di un bastone. Contemporaneamente appaiono i disturbi della psiche: è facile la emozionabilità, manifesta la tendenza nel colpito ad evitare la compagnia ed a divenire melanconico; è in questo stato che prendono domicilio nella sua mente propositi di suicidio. Dolori al capo, all'addome, agli arti lo tormentano; nella notte lo rende insonne una sensazione molesta di calore, di cocciore che lo assale quando si mette a letto per dormire, e contro la quale non vale l'allontanamento delle coltri e delle lenzuola. Questi

disturbi si accentuano nell'estate e nell'autunno, ma col comparire del freddo si mitigano, residuando principalmente la lesione cutanea; la pelle diviene atrofica, secca, inelastica e scura, o diffusamente oppure a chiazze.

Col ritorno della primavera può avvenire, ma è raro, che la sindrome non ricomparisca. Di solito sì, se non nella primavera, nell'autunno. È in questa ripresa che i disturbi psichici assumono il predominio: si stabilisce uno stato melanconico e tratto tratto appaiono sintomi di mania. Un esame della sensibilità dimostra che i nervi spinali ai lati della colonna vertebrale sono dolenti alla pressione; le masse muscolari sono flaccide e la eccitabilità muscolare meccanica accresciuta: i riflessi tendinei esagerati nella prima fase della malattia in seguito diminuiscono e quindi spariscono. Anche dei riflessi superficiali può dirsi egualmente. L'andatura è incerta con tendenza dell'infermo a cadere all'indietro od all'innanzi: la debolezza delle gambe è rilevante. È in questo periodo che si rendono più evidenti i tremori alle gambe ed alle braccia e che appaiono alle labbra ed alla lingua. Solo in casi a decorso acuto si è notato l'intervento di una certa rigidità dei muscoli degli arti e del tronco, o di contrazioni spasmodiche isolate, insorgenti a periodi irregolari. È stato pure osservato uno stato spastico generalizzato.

Nella fase della malattia nella quale questi disturbi nervosi hanno preso il massimo sviluppo si osservano sulla cute qua e colà zone iperestesiche. L'infermo accusa dolori acuti al capo ed al dorso associati a veri crampi muscolari.

La fisionomia del paziente esprime il disordine mentale: essa è conformata all'espressione dell'ansietà e del terrore. La irritabilità può essere notevole oppure depressa: la memoria si dilegua; le sensazioni di peso al capo, di dolore e di confusione aumentano. L'insonnia si fa tormentosa. Appaiono insieme allo stato melanconico segni di paranoia o proposti di suicidio: in ultimo interviene un vero e proprio stato di demenza. È in questo principalmente che può aversi una vera paraplegia, o stato spastico, con paresi delle palpebre, disturbi pupillari e della visione (mi-driasi, ambliopia, emianopsia) e comparsa di paralisi vescicale.

La nutrizione frattanto è andata rapidamente scadendo fino all'emaciazione: l'anemia si è fatta notevole ed i sudori facili e profusi: la dispepsia gastrica notevole (il malato spesso rifiuta il cibo), la diarrea o la dissenteria si rendono permanenti. Sulla cute non appaiono ulcerazioni spontanee: nell'ultima fase può apparire l'edema agli arti inferiori.

Esame speciale di alcuni sintomi. 1° *Cute.* Le lesioni si osservano di solito solo nelle parti del corpo che non sono protette: assai di rado sono generalizzate. Le parti più colpite sono le mani e gli avambracci, i piedi e le gambe, specie ai ginocchi; la parte alta del torace e del dorso il collo e la faccia. Assai di rado sono interessati gli organi genitali esterni

e la regione anale. Peli e capelli non sono affatto coinvolti nella lesione della cute, la quale, come si è scritto, all'inizio presenta uno stato di congestione (eritema) e quindi di flogosi (dermatite), seguita prima da inspessimento e pigmentazione eppoi da atrofia con assottigliamento. In periodo di eritema la pelle si presenta di un rossore livido con margine netto: la pressione lo fa sparire. L'infermo avverte una molesta sensazione di bruciore. Dopo qualche tempo appaiono tumefazione ed edema e formazione di bolle: condizione questa che dopo qualche tempo diminuisce per lasciare la pelle ruvida, secca, pigmentata (pellagra). Nel periodo invernale queste lesioni si attenuano, ma nelle recidive diventano permanenti non solo, ma si aggravano: la pelle diviene scura, atrofica, secca, inelastica dovunque è comparso l'eritema, ma specie alle mani, ai piedi ed al dorso (*dermatogra*: Roberts). Sulla faccia e sul naso frequente la seborrea.

2° *Apparato digerente. Bocca.* Le labbra appaiono secche e talvolta con lievi ulcerazioni; la lingua prima sporca eppoi rossa, infiammata: le gengive pure rosse e tumefatte e facilmente sanguinanti e talvolta sulle guance ai pilastri delle fauci, oltre la tumefazione, appaiono delle vere minuscole ulcerazioni.

Lo stomaco presenta spesso segni di dispepsia con atonia. L'intestino è sede di dolori; le feci sono spessissimo diarroiche: liquide, fetenti, giallo-verdognole. Meno frequentemente dissenteriche: con muco e sangue. In tal ultimo caso vi sono coliche e tenesmo.

3° *Apparato circolatorio e respiratorio.* — Nessuna lesione del cuore e delle valvole. La pressione arteriosa è diminuita. Assai facili i disturbi vasomotori. Polmoni indenni.

4° *Apparato genito-urinario.* — Non rarissima la nefrite cronica; urine spesso alcaline e tratto tratto glicosuria alimentare. Il potere sessuale è in progressiva diminuzione. Nella donna nelle ultime fasi della malattia quali complicazioni compariscono dismenorrea, flogosi della vagina, endometrite.

5° *Sangue.* — Vi è oligocitemia associata ad oligocromemia. Non normoblasti. Rispetto ai globuli bianchi vi è mononucleosi con una lieve leucocitosi.

Complicanze. — Queste sono in relazione alla malattia o *dirette*, o puramente *casuali*.

Fra le prime deve essere notata la dissenteria nel significato clinico della parola (di recente Long avrebbe trovato che essa è di origine amebica); l'emorragia gengivale che può, sebbene rarissimamente, essere ragguardevole; il prurito cutaneo diffuso, ecc.

Fra le seconde notiamo le seguenti: a) la *febbre tifoide*: la quale è contraddistinta specialmente da fenomeni gravi del sistema nervoso più che non si osservino nella tifoide comune (tifo-pellagra); b) le *febbri*

settaniche: nell'ultima fase della malattia per il diminuito potere di resistenza dell'organismo appaiono febbri che riproducono i segni delle settemiche. c) *la tubercolosi*: si è vista svilupparsi in soggetti aventi tara ereditaria tubercolare: si presenta con andamento relativamente rapido.

Nelle regioni tropicali la malaria, la bilharziosi, l'anchilostomiasi furono trovate complicare il quadro già manifesto della pellagra.

Diagnosi differenziale. — I sintomi cutanei, gastrointestinali e nervosi costituiscono un insieme che difficilmente fa smarrire la via della diagnosi.

Equivoci sono possibili: a) colla *sprue* o *afra tropicale*: con questa la pellagra ha solo comuni i sintomi dell'apparato digerente, mancano nella sprue i sintomi della cute e del sistema nervoso; b) coll'*alcoolismo cronico a forma pseudo-pellagrosa*: tutti i sintomi sono presenti, ma la etiologia, evidente, e il non ricorrere in primavera dei sintomi cutanei, fa prontamente escludere il dubbio; c) coll'*enterite cronica*: in soggetti uricemici che presentano manifestazioni cutanee (eritemi, eczemi); in questo caso mancano i segni nervosi e vi è tutta intera una serie di sintomi riferibili alla gotta.

La diagnosi è difficile nel primo periodo della malattia quando non vi è che il solo eritema. In questo caso si può equivocare: a) coll'*eritema solare*: ma i non concomitanti disturbi boccali, gastro-intestinali e le lievi vertigini mettono subito sulla via per la diagnosi esatta; b) coll'*eritema alcoolico*: ma questo si verifica non nelle mani e piedi, ma alla faccia.

Durata. — Può essere *acuta*: pochi mesi; o *cronica*: parecchi anni.

Decorso. — La malattia presenta di solito esacerbazioni ed aggravamenti nella primavera ed autunno e miglioramento in periodo invernale.

Anatomia patologica. — 1° *Casi acuti*. — Le lesioni si riscontrano: nel sistema nervoso: nel cervello la dura madre può presentare alle volte piccoli punticini emorragici, la pia-aracnoide apparire edematosa; il liquido cerebro-spinale in aumento. Nel midollo spinale la dura meninge a livello del segmento cervicale e dorsale superiore, può presentare pure minime emorragie e la corrispondente sezione del midollo apparire congesta e talvolta con emorragie (Castellani). Nel tubo digerente o non si osservano lesioni oppure nella bocca lievi ulcerazioni, nel tenue tumefazione della mucosa con congestione, minime emorragie e ulceri piccole superficiali. Tale reperto si può riscontrare anche nell'intestino crasso. Le placche di Peyer possono presentarsi atrofiche. Le glandole mesenteriche tumefatte e congeste, però non sempre. Milza talvolta tumefatta.

2° *Casi cronici*. — Nel cervello si constata una diffusa lepto-

meningite con inspessimenti a chiazze: la corteccia cerebrale anemica e in qualche caso atrofica (circonv. frontali e parietali); presenza di una sclerosi dei cordoni postero-interni e laterali del midollo spinale; lesione delle radici posteriori dovute a restringimenti dei fori intervertebrali per un processo locale. I vasi del midollo possono apparire sclerotici. La cute si presenta atrofica, il pannicolo adiposo scomparso, le masse muscolari anemiche e sottili.

Cuore pallido. Polmoni con ipostasi. Nel tubo digerente la parete intestinale appare assottigliata, atrofica e si possono riscontrare delle ulcerazioni nel retto.

Milza alle volte tumefatta: fegato, reni e pancreas indenni.

Le lesioni istologiche si osservano: *a)* nei *ganglii del simpatico* (collo, addome): *nei casi acuti* si constata tumefazione per congestione; le cellule mostrano una evidente cromatolisi; nel tessuto vi è infiltrazione leucocitaria: nei vasi capillari proliferazione dell'endotelio; qua e là punticini emorragici: *nei casi cronici* atrofia dei ganglii ed atrofia pigmentaria delle cellule; *b)* nel *midollo spinale*: si incontrano fatti degenerativi nelle cellule delle corna posteriori e delle colonne di Clarke. Nelle radici posteriori furono anche trovate fibre degenerate, come anche nei fasci di Goll, Burdach, Lissauer; *c)* nel *cervello*: la degenerazione cellulare è stata osservata da molti Autori comprendente anche il reticolo fibrillare: contemporaneamente fu messa in rilievo una infiltrazione perivascolare ed in taluni casi anche aumento della nevroglia.

Il liquido cerebro-spinale è aumentato. Reazione alcalina: densità da 1004-1007. Contiene albumina e leucociti, a prevalenza linfociti.

Prognosi. — È favorevole nei casi miti ed in quelli nei quali può essere fatta presto la diagnosi. Anche tale può essere nei casi gravi quando si allontanano il colpito dalla regione dove domina la malattia e lo si cura con ottima alimentazione e rimedi tonici ricostituenti. È riservata nei casi gravi con facili ricadute e quando già i fenomeni nervosi (psichici) hanno preso un certo rilievo. L'infezione tifoide nella pellagra è quasi sempre mortale.

Le malattie complicanti: malaria, tubercolosi, anchilostomiasi, rendono più grave la prognosi.

Terapia. — Il primo provvedimento è di togliere il colpito dal paese e mandarlo in altro dove non domini la pellagra. Secondo, quello di alimentarlo bene e generosamente. A queste provvidenze bisogna aggiungere un energico trattamento arsenicale: liquore del Fowler per bocca, e l'*atoxyl* per via sottocutanea od endomuscolare; anche il cacodilato di sodio per iniezione. La durata di questa terapia arsenicale non inferiore ai tre mesi, deve essere ripresa al principio di ogni primavera. Nicolaidi ha preparato dal siero del cavallo un siero radio-attivo che sembra abbia dato buoni risultati.

La dermatite deve essere curata con lozioni all'acido salicilico, con unguenti all'ittiolio, con pomate di ossido di zinco, ecc.

I disturbi gastro-intestinali: con acido cloridrico officinale (6 gocce nell'acqua: un bicchiere subito dopo il pasto) e con disinfettanti ed astringenti (salol, salicilato di magnesio, urotropina): i dolori con calmanti (laudano, clorodina). Se vi sono processi ulcerativi nel retto si usino lavaggi disinfettanti (al timol, al nitrato di argento 1:2000).

I disturbi nervosi in fase eccitativa, con bromuri, bagno tiepido e riposo in letto; ipnotici per l'insonnia, (veronal, duboisina, ecc.).

Per la vertigine usare tonici nervini (coca, noce vomica).

I disturbi mentali devono essere curati nelle case di salute e nei manicomi.

Dieta. — Corroborante: latte, uova, carni, verdure, ecc. Escludere gli alcoolici ed il caffè.

Profilassi. — Le misure adottate in Italia s'imperniano sulla dottrina maidica della malattia. Il Governo ha saggiamente disposto:

a) che sia proibita l'importazione e vietato l'uso del mais guasto; b) che si costruiscano pubblici essiccatoi; c) che si facciano regolari ispezioni nei grandi depositi di granaglie; d) di fare il censimento dei pellagrosi e di seguire la evoluzione della loro malattia; e) di istituire *locande sanitarie* dove si dà una buona alimentazione e dei *pellagrosari* per una cura razionale ed assidua dei malati; f) la nomina di Commissioni pellagrologiche nelle provincie affette; g) la istituzione di forni rurali dove si cuoce pane di puro grano; h) la istituzione di cattedre ambulanti per additare i moderni sistemi di cultura e i pericoli del granturco quarantino e cinquantino; i) la organizzazione di mostre agricole.

BIBLIOGRAFIA.

F. Lussana. *Sulla pellagra. Studi pratici.* Milano, 1854. — **Lombroso.** *Trattato profilattico e clinico della pellagra.* Torino, 1892. — **Antonini.** *La pellagra.* Manuali Hoepli, 1902. — **Antonini e Ferrati.** *Sulla tossicità del mais invaso dal *Penicillium glaucum*.* Gazz. Pellag. Ital., 1901. — **Ferrati.** *Idem.* Policlinico, 1900. — **Bezzola.** *Contributo alla conoscenza degli effetti dell'alimentazione maidica.* Boll. Società Med.-Chir. Bologna, 1908. — **Gosio.** *Sul problema etiologico della pellagra.* Min. Int. Dir. Gen. San. Pubbl. Roma, 1906. — **Ceni.** *Serie di lavori sulla etiologia della pellagra.* Riv. sper. di Freniatria, vol. 23-31. — **Perroncito.** *Sulla pellagra.* Nota 1^a e 2^a, Boll. Soc. Med. Pavia, 1910. Atti della Soc. Ital. di Patologia, 1913. — **Marie.** *La pellagra.* Paris, 1908. — **Niles.** *Pellagra.* Philadelphia e Londra, 1912. — **Ramella.** *Ricerche batteriologiche sul sangue di pellagrosi.* Gazz. degli Ospedali e delle Cliniche, 1911. — **Cesa Bianchi e Agazzi.** *Ricerche ematologiche e batteriologiche sulla pellagra.* Policlinico, sez. med., 1911. — **Fiorani.** *Ricerche batteriologiche sul sangue dei pellagrosi.* Atti del V Congresso pellagr. ital., Bergamo, 1912. — **De Giava.** *Contributo alle conoscenze sull'etiologia della pellagra.* Annali d'Igiene, 1902 e 1903. — **Di Pietro.** *Sui veleni di alcune muffe.* Ann. d'Igiene speriment., 1902. Riv. Pellagrologica, 1903. — **Raubitschek.** *Zur Kenntniss der Pathogenese der Pellagra.* Centr. für Bakt., Orig., 1911. — **Ron-**

doni. *Influenza dell'alimentazione maidica e della luce solare sui topi in rapporto colla teoria fotodinamica della pellagra*. Sperimentale, 1911. — **Merk**. *Die Hauterschein. der Pellagra*. Innsbruck, 1909. — **Andersen e Goldberger**. *An attempt to infect Rhesus, etc.* Public Health Report, vol. 269, 1911, Washington. — **Alessandrini e Scala**. *Eziologia della pellagra*. Policlinico, sezione pratica, fasc. 23, 1913. — **Sormani**. *L'eziologia della pellagra*. Atti del V Congresso pellagr. ital., Bergamo, 1912. — **Sambon**. *Progress Report on the investigation on the pellagra*. — **Terni e Fiorani**. *Relazione della Commissione pellagologica di Milano*. Parte speciale, 1910. — **Lavinder**. *A note on the inocul. Rhesus monkey with blood, spinal fluid and nervous tissue from pellagrins*. Pub. Health Report, 1911, Washington. — **Long**. *On the pellagra*. Journ. Amer. med. Association, 1912. — **Wolff**. *Pellagra. The agent and the modes of infection*. South Afr. Quarterly Journ., 1910. — **Finato e Novello**. *Ricerche sulla ipersensibilità dei pellagrosi* (Gazz. int. Med. Chir. Igiene, 1913, nov. 1, n. 44). — **Rondoni**. *Sulla ipersensibilità delle scarie maddizzate etc.* (Rivista Pellagologica Ital., 1913, vol. 13, n. 6). — **Cesa-Bianchi**. *Osserv. clin. e ricerche sperim. sulla Pellagra* (Clinica Medica Ital., vol. 53, n. 1, 1914). — **C. Funk**. *Studies on Pellagra etc.* (Jl of Phis. 1913, Dec. 19, vol. 47, n. 4-5). — **Idem** (Münch. med. Woch., 1914, März, 31). — **G. Volpino**. *Il monofagismo ed i suoi rapporti etc.* (Riv. Pellag. ital., 1914, vol. 14, n. 2). — **Idem**. *Ancora sulla ipersensibilità etc.* (Pathologica, 1914, giugno 1) — **Cesa-Bianchi**. *Sulla pres. reaz. di ipers.* (Ibidem, 1914, n. 132). — **Devoto**. *Una proposta, ecc.* (Riv. Pellagr. Ital., vol. 14, n. 5). — **Roberts**. *Pellagra: history, distrib. etc.*, 1912. London, Ed. Henry Kimpton. — **E. Bertarelli**. *Osservazioni critiche etc.* (Gazz. d. Osp. e Clin., 1914, n. 93). — **Nicolaidi**. *New treatment etc.* (South Med. Journ., 1912, vol. 5, n. 7). — **Devoto**. *Aetiologie und Klinik der Pellagra* (Wien. med. Woch., 1913, vol. 63, n. 1). — **O. Rossi**. *Klin. und anat. pathol. Beitrag. zur Kenntniss der sog. Pellagratyphus* (Jl. f. Psych. u. Neur., 1913, vol. 20, n. 1-2). — **Persano**. *Il monofagismo e le vitamine nella patogenesi della Pellagra* (Riv. Crit. di Clinica Medica, 1915, n. 2, pag. 26). — **G. Tizzoni**. *La pellagra studiata nelle sue cause*. Unione Tipografica Editrice Torinese 1913. — **G. Tizzoni e G. De Angelis**. *Haupt caractere des Streptobacillus pellagrae*. Centralbl. für Bakt. Orig. Bd. 74, 1914. — **G. Tizzoni e De Angelis**. *Sulla etiologia della pellagra. Malaria e Malattie dei paesi caldi*. Anno V, 1914. — **G. De Angelis**. *Sulla presenza dello Streptobacillus pellagrae (T) nelle deiezioni dei pellagrosi. Malaria e mal. dei paesi caldi*. Anno VI, fasc. 1^o e 2^o, 1915. — **G. Tizzoni**. *Rendiconti della Società Medica Chirurgica di Bologna*, 1915. — Consulta inoltre: *Atti dei Congressi pellagologici italiani*. — *Rivista pellagologica italiana* — *Tropical Diseases Bulletin*. Anni 1912-13-14-15.

II.

B) PARASSITOLOGIA

I. Elminti.

A) *Anchilostomiasi*.

(*Clorosi d'Egitto* — *Cachessia acquosa* — *Anemia intertropicale*
Pani-Ghao, ecc.).

Definizione. — È una malattia parassitaria a lento decorso, clinicamente caratterizzata da una anemia progressiva e profonda, associata a debolezza, a turbamenti funzionali delle funzioni digestive con eliminazione di minime quantità di sangue digerito per le feci, ad edemi e stato cachettico. Essa è prodotta da un parassita intestinale del quale si distinguono due specie: l'*anchilostoma* duodenale e l'americano (*Necator*).

Sinonimi. — In un primo periodo in Europa era nota col nome di anemia dei minatori. Nei paesi tropicali è assai frequente e chiamata con nomi differenti: clorosi d'Egitto, cachessia acquosa, anemia intertropicale.

Notizie storiche. — L'*anchilostoma* fu scoperto nel 1838 dal nostro Dubini in una contadina morta di polmonite all'ospedale di Milano. In seguito venne trovato largamente diffuso nell'Egitto da Pruner (1847), da Bilharz (1852) e da Griesinger (1854) e da quest'ultimo ritenuto come l'agente provocatore della clorosi egiziana. In seguito fu trovato nel 1866 da Wucherer a Bahia nel Brasile, e nel 1867 da Grenet a Monastier nei possedimenti africani della Francia. Dopo vennero gli studi di Delieux de Savignac (1871) e di Rodriguez de Moura (1872).

È nel 1878 che dal punto di vista della etiologia e della diagnosi, compare la prima e più importante memoria di Grassi e si deve a lui l'impulso dato allo studio della malattia che si verificò poi tra noi. Dopo l'osservazione di qualche caso nei fornaciai (Bozzolo, 1879) e nei risaiuoli, si annunzia, nel 1880, la scoperta di una grave anemia a tipo pernicioso negli operai del Gottardo, che da Perroncito è messa in rapporto coll'*anchilostoma*, e che egli illustra in modo veramente esemplare. Seguono quindi le osservazioni di Binz nel 1881 che segnala l'*anchilostoma* quale causa dell'anemia dei minatori a Schemnitz in Ungheria. Nel 1880-82 compaiono gli studi importantissimi di Bozzolo e Pagliani, e di Cantù sull'anemia dei zolfatari, di Concato e Perroncito (1880), di Fenoglio. Nel 1886 Vanni trova il primo caso di *anchilostomiasi* in provincia di Firenze, Sacchi nello stesso anno nella provincia di Perugia,

Testi nel 1887 nel Faentino, Romaro

nel 1888 nella regione Veneta; in questo stesso anno il primo esempio viene trovato in Sicilia e più precisamente a Messina da Facciolà. Viene in quest'isola in seguito studiato dal Giordano, dal Gabbi, dal Tomaselli, dal Valenti e si deve al Fiorentini la prima carta della distribuzione del parassita in provincia di Messina. Il Tomaselli-Peratoner nel 1901 ne studia la diffusione in tutta l'isola.

Gli studi compiuti nelle altre nazioni dimostrano che la malattia è presente in tutti i Continenti, e che la sua frequenza è massima nei paesi tropicali; vengono poi le zone paratropicali e le temperate (miniere). Ma in due regioni si ritenne fino a poco fa che la frequenza fosse estrema: l'India e l'Egitto; però le nuove indagini ne additano molte altre pure gravemente infette.

Da quando l'attenzione delle Direzioni di Sanità degli Stati è stata richiamata su questo punto si è veduto che la malattia è presente anche là dove prima non si credeva: esempio recentissimo quello dello Stato della Florida e della Cornovaglia dove la malattia è stata trovata assai diffusa e dove una lotta contro il parassita è stata tosto e rapidamente bene organizzata.

Etiologia. — Il parassita è un verme rotondo che appartiene alla classe dei Nematodi ed alla famiglia degli Strongilidi. Se ne conoscono diverse specie: dell'uomo,

Fig. 53. — *Anchilostoma duodenale* notev. ingrandito (maschio e femmina).

del cane, del bue, del montone, del gatto, della volpe, della scimmia.

Nè la serie sembra finita perchè tratto tratto nuove specie si vengono scoprendo.

Nell'uomo si distinguono due specie differenti:

1°) *Anchilostoma* od *uncinaria duodenalis*: verme piccolo, rotondo, d'un bianco-roseo che all'estremo cefalico si restringe. Il maschio è lungo un centimetro, la femmina uno e mezzo, la larghezza da 0,4 — 0,5 m.

a) *Caratteri comuni*: l'estremo cefalico è distinto dal resto del corpo da un leggero restringimento o collo, ed è costituito da una specie di cupola chitinoso, tagliata in senso obliquo (d'onde il nome) a costituire la bocca armata di quattro denti ad uncino e di due denti conici (punte chitinoze);

b) *Caratteri differenziali*: si hanno nelle dimensioni e nel modo di presentarsi dell'estremo terminale. Il maschio, più corto, porta all'e-

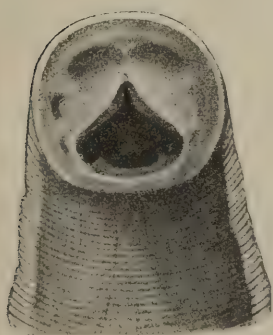


Fig. 54. — Estremità cefalica del *Necator americano*.

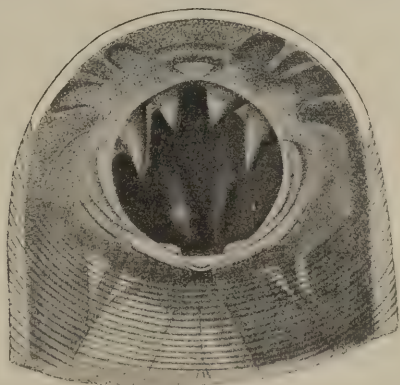


Fig. 55. — Estremità cefalica dell'*Anchilostoma duodenalis*.

stremo terminale come una specie di ombrella che si apre nel momento della copula. Nella borsa copulatrice che tale si denomina questa parte del parassita, stanno due uncini che penetrano nella vulva della femmina per fissarvi e facilitare la fecondazione. La femmina più lunga del maschio (10–18 millimetri) presenta l'estremità caudale conica; l'ano subterminale.

2°) *Uncinaria americana* (*Necator americanus*). È stata scoperta nel 1902 da Stiles nel Texas (America). Questo verme ha tutte le caratteristiche morfologiche dell'*anchilostoma duodenale* ma se ne differenzia per queste particolarità: primo, perchè nell'armatura boccale mancano uncini ventrali; secondo, perchè è diversa la borsa copulatrice; nell'*uncinaria* il contorno appare più ondulato ed i raggi che servono d'ossatura alla borsa presentano una digitazione differente; terzo, per avere l'apertura genitale femminile più avanti della metà del corpo; quarto, perchè nel maschio l'estremità caudale si curva in senso opposto alla

curvatura del corpo, mentre nell'*anchilostoma* duodenale si curva nello stesso senso.

Stadi di sviluppo. — Dopo il coito la femmina emette le uova che presentano un particolare aspetto: 2-4-8 divisioni simmetriche. Indi si osserva lo stato di morula e quindi dell'embrione il quale presenta: a) *uno stato rabditoforme* (larva *rabditoide*), che si raggiunge in un periodo che varia dai 2 ai 10 giorni; al termine di questo si rompe la capsula e la larva si rende libera. Essa misura 480-500 micron; è caratterizzata dal presentarsi l'esofago in forma di bisaccia: b) *uno stato strongiloide* (larva *strongiloide*), ciste: la larva rabditoforme secerne una sostanza chitinoso che s'indurisce attorno al corpo e lo inguaina in una specie di capsula; contemporaneamente l'esofago cambia la forma, si allunga e diviene cilindrico, la bocca si presenta con tre labbra. È in questo stato che il verme penetra nel tubo digerente (per mezzo degli alimenti o per altra via). Nello stomaco l'acido succo-gastrico discioglie la capsula chitinoso ed il verme penetrato nell'intestino subisce dei cambiamenti (muta) e quindi passa allo stato adulto. La larva può restare nel suo involucre fino a 300 giorni.

Vie d'ingresso nel corpo umano. — Le larve possono penetrare nel nostro organismo per due vie:

1^o) per la via *boccale*: è la più comune e venne descritta da Grassi e da Perroncito. La penetrazione avviene per il fatto che gli operai, minatori, solfatai, ortolani, mangiano senza lavarsi le mani epperiò portano alla bocca coll'alimento anche i materiali che contengono le larve. Queste penetrate nell'intestino vi raggiungono lo stato adulto. Alessandrini, in questi ultimi tempi, ha dimostrato che le mosche possono contagiarsi di larve di *anchilostoma* e successivamente deporle sugli alimenti ed in certi soggetti anche a fior di labbro, quando sono addormentati. Nell'intestino dell'insetto le larve non subiscono alcuna alterazione e possono essere eliminate intatte e quindi disseminate nell'ambiente;

2^o) per la via *cutanea*. Fu Loos che nel 1901 scoprì al Cairo questa via di penetrazione delle larve per un incidente toccato a lui stesso. Rovesciò sulla sua mano liquido contenente delle larve e dopo breve tempo ne risentì un forte bruciore. Raschiando la cute al punto della sede del bruciore ed esaminando al microscopio il prodotto del raschiamento trovò parecchie guaine vuote e qualche larva. Tre mesi dopo ebbe i sintomi iniziali dell'*anchilostomo*-anemia ed esaminando le sue feci ritrovò numerose uova di *anchilostoma*, epperiò ritenne che anche la via cutanea potesse essere battuta dall'infezione. Alle obbiezioni fatte da Grassi e da Pieri alla sua teoria rifece la esperienza nella cute della gamba di un fanciullo che dovette poi essere amputata, e dimostrò microscopicamente il cammino tracciato dalle larve nei tessuti. Esse penetrano nelle venuzze sottocutanee, vanno al cuor destro, alla rete capil-

lare del polmone che non potendo varcare abbandonano per entrare negli alveoli e quindi respinte verso i bronchi, trachea e laringe penetrano nel faringe e discendono nell'esofago cogli alimenti e quindi nell'intestino. Schaudinn confermò coll'esperimento in due scimmie la verità dell'affermazione di Loos.

Sindrome clinica. — *Primo periodo o d'incubazione.* Secondo Loos e Sandwith le esperienze fatte sull'uomo e sulle scimmie dimostrano che la durata dell'incubazione varia da cinque ad otto settimane. Durante questo tempo i soggetti non avrebbero che un po' di nausea e qualche lieve dolore epigastrico. In taluni poi apparirebbero lesioni cutanee dovute alla irritazione prodotta dalla penetrazione delle larve. Ciò si verifica nell'India e nel Brasile (coolies delle piantagioni da the o da caffè).

Secondo periodo. I parassiti entrati nell'intestino darebbero, secondo Leichtenstern, origine alla seguente sindrome: la lingua diviene più o meno sporca, l'alito un po' offensivo, l'epigastrio un po' dolente sia spontaneamente che col palpamento: talvolta lo è anche il resto dell'addome. Di solito v'è stipsi; raramente diarrea con sangue più o meno digerito. Gli infermi presentano stanchezza, svogliatezza al lavoro ed un leggiero pallore delle mucose; fenomeni cioè che sono precursori dello stato anemico.

Terzo periodo o di stato. Il sintomo anemia domina per intero la sindrome. I malati presentano:

a) un *particolare colorito del viso*, lievemente giallognolo su fondo pallido: le mucose sono pallide e così le sclere, la pelle del tronco e degli arti pure assai pallida e, nei casi gravi, un lieve stato edematoso che appare alle palpebre eppoi ai malleoli e quindi in tutto il corpo;

b) uno *stato di nutrizione* che contrasta col forte pallore della cute e delle mucose. Però se l'infezione si avvera nella seconda infanzia si può avere un arresto di sviluppo e prodursi il cosiddetto *nanismo anchilostomiaco*. Si può anche avere ritardo nello sviluppo della pubertà;

c) *disturbi dell'apparato digerente*: la lingua è impaniata, umida; alle volte si nota sciallorrea. L'appetito è vario nelle sue manifestazioni: o v'è anoressia fino alla nausea e vomito, od appetito vivace fino alla bulimia (Wucherer). Il più di frequente l'appetito è normale, normale il potere digestivo. L'area gastrica appare talvolta dilatata (Bozzolo); l'acidità gastrica, di regola normale, può presentare estreme oscillazioni (ipo ed iperacidità) e così l'acido cloridrico, il quale può del tutto mancare. Conti e Curti affermano che si può riscontrare non solo anacloridria, ma anche deficienza dei fermenti, che procede parallela alla deficienza cloridrica. Il potere motorio è attenuato nelle forme di ipo ed anacloridria. L'addome, talvolta meteorico e dolente, è, per norma, di volume normale. Lievi dolori colici intercorrono quando la stitichezza è ostinata. Le feci sono dure, spesso a forma di scibale, di colorito scuro, a reazione talvolta acida e contengono, insieme a bilina, sangue che viene rivelato dalla

prova chimica ed in rarissimi esempi dall'esame microscopico. L'assorbimento intestinale si compie in modo anormale per i grassi e per le sostanze azotate (Bohland, Vannini, Micheli): in modo normale per gli idrati di carbonio. All'esame microscopico delle feci si vedono residui alimentari in copia talvolta considerevole; tavole di colesterina e cristalli di Charcot-Leyden. La caratteristica fondamentale del reperto microscopico è la presenza delle uova di anchilostoma, di rado delle larve. Il fegato è normale: la milza presenta spesso una lieve tumefazione (Gabbi, Almeida);

d) *disturbi cardiaci*, pure si osservano ed in relazione allo stato anemico. Si tratta di cardiopalmo occasionato anche da minime fatiche o da minime salite: alle volte esso è spontaneo. L'esame del cuore fa notare non di rado spostamento a sinistra ed in basso dell'urto cardiaco ora rinforzato ed ora no, l'area cardiaca un po' slargata, i toni sistolici soffianti, specie quello sulla polmonare, al collo rumore di trotto. I toni diastolici, di solito, accentuati;

e) il *polso*, più frequente del normale; è piccolo e spesso celere, facilmente compressibile: nei periodi iniziali da 80-90 al minuto, nel periodo terminale anche più di 120;

f) *sangue*: le lesioni che presenta riguardano: a') il *siero* che, talvolta opalescente è meno ricco di sierine del normale e più di globuline. Il suo potere tossico come quello etero ed isoemolitico furono trovati da Gabbi e Vadalà in notevole aumento. Le osservazioni vennero confermate da Caracciolo, Frugoni, Romani, ecc.; b') gli *elementi morfologici*: rispetto a questi debbesi dire che i *globuli rossi* sono diminuiti di numero fino a ridursi ad un minimo di 800000 per mmc.; essi presentano una tipica poichilocitosi con macro e microciti e anisociti; furono anche osservati normoblasti e megaloblasti, numerosi i corpuscoli di Poggi; la resistenza dei globuli rossi è diminuita (Gabbi, Caracciolo). I *leucociti* sono aumentati nei casi gravi, in altri v'è leucopenia. La formula leucocitaria è modificata poichè prevalgono i mononucleati. Vi è notevole aumento delle cellule eosinofile. Le piastrine non presentano modificazioni rilevanti;

g) *disturbi del sistema nervoso*: taluni infermi non accusano alcuna sofferenza, altri invece senso di vuotezza o confusione di capo, cefalea, più o meno intensa, disturbi della vista, fugaci o permanenti (emorragie retiniche), ronzio d'orecchi, amiostenia più o meno rilevante: obiettivamente si nota esaltamento dei riflessi cutanei e tendinei. Facili nevralgie intercostali e criestesia. Vi è stato apatico, o melanconico;

h) *temperatura*: nel 60 % dei casi vi è febbre la quale può essere di tipo vario. Già Bozzolo aveva richiamato l'attenzione sulla elevazione febbrile che si osserva nei casi gravi e che può avvicinarsi fino ai 39°. Dopo di lui nessuno aveva mai fatto uno studio accurato del decorso della temperatura nell'anchilostomiasi. Dai più era ritenuto che la febbre

fosse una complicità indipendente, per genesi, dall'anchilostoma. Gabbi nel 1903-04 praticò una serie di accurate indagini su parecchi casi di anchilostomiasi e potè dimostrare che la termogenesi nell'anchilostomiaco è modificata, e che nel 60-80 % dei casi si osservano minime elevazioni della temperatura. La febbre può assumere il *tipo intermittente nano* o quello *irregolare*: le elevazioni, di solito vespertine, giungono a 37.2-37.5-37.8. Non vi è brivido iniziale, non sudore; ma l'elevarsi del calore del corpo spesso coincide colla cefalea. Le affermazioni di Gabbi vennero confermate da Marini, Armani, Michelacci ed in questi ultimi tempi da Castellani.

i) disturbi delle funzioni sessuali: nell'uomo fu segnalata con discreta frequenza la impotenza parziale o totale; nelle donne turbamenti delle funzioni mestruali, coliche ovariche e frigidità; nelle forme gravi la sterilità. La gravidanza viene resa difficile e talvolta si avvera l'aborto. Nei casi di parto a termine il prodotto del concepimento presenta note di gracilità costituzionale.

l) urine: di solito normali, però vi si è riscontrato albumose (Gabbi) ed urobilina (Zoja).

Decorso ed esito. — Il decorso è variabile e ciò in rapporto alla gravità della infezione: mentre in taluni si manifesta in breve tempo una profonda e grave anemia, in altri invece questo stato non viene raggiunto che dopo lungo tempo. In altri ancora la infezione rimane lieve anche per lungo periodo di mesi. La malattia guarisce se prontamente curata; lasciata a sè conduce a morte l'infermo per grave anemia e conseguente stato cachettico.

La durata secondo una statistica di Sandwith basata su 58 casi d'infezione pura sarebbe stata di tre anni in 29 casi; di quattro anni in 13 casi; di cinque anni in 6 casi; di sei anni in 3 casi; di otto anni in 2 casi; di nove anni in 2 casi e di 15 anni in un caso.

Il decorso rapido è oltremodo raro. Il decorso lento è abituale e caratterizzato oltrechè dalla estrema anemia, dall'atrofia del sistema muscolare assai più che del pannicolo adiposo, e da anasarca diffuso.

Facilitano il decorso e la gravità della malattia: 1°) il numero di parassiti ed il ripetersi dell'infezione; 2°) lo stato di debole nutrizione e di scarsa resistenza dell'individuo colpito; 3°) le malattie pregresse, quali la sifilide e le intossicazioni, specie l'alcoolica.

Forme cliniche. — Queste nascono dal predominare di un sintoma nel quadro clinico, o dal modo di decorrere di quest'ultimo. Si sono distinte:

1°) una *forma dispeptica*, la quale a sua volta può essere: *a)* acuta, caratterizzata da febbre e dal presentarsi dell'anoressia e di dolori epigastrici acuti, consociati a dolori colici; *b)* cronica, caratterizzata dai disturbi consueti di uno stato dispeptico (iper-od ipocloridrico);

2°) *una forma cutanea*: assai rara da noi, si riscontra specialmente nei paesi tropicali (Assam, America tropicale). È caratterizzata dalla comparsa di un eritema con formazione di vescicole che si moltiplicano e prendono le dimensioni di una lenticchia; rotte lasciano delle escoriazioni che sono assai moleste. La lesione ha sede negli spazi interdigitali e si estende poi ai malleoli, al dorso dei piedi, ed alla parte interna della faccia plantare. Provoca intenso prurito e può complicarsi ad ulcerazioni e cancrena. Si riscontra nei *coolies* delle piantagioni da the nell'India all'epoca delle piogge. La lesione cutanea può anche assumere le apparenze di un eritema nodoso i cui elementi possono raggiungere il volume di una nocciola; o presentarsi come un vero e proprio eczema. Da noi in Sicilia Privitera avrebbe osservato eruzioni di questo genere.

3°) *una forma itterica*: in taluni individui si hanno attacchi d'itterizia dopo crisi acute di stomaco. Non si tratta di ittero da ritenzione perchè le feci non si decolorano. Non è facile la spiegazione della sua genesi ma si può escludere che sia d'origine emolitica.

4°) *una forma maligna od idropica* (cachessia acquosa). In questa si osserva un movimento febbrile più o meno rilevante, a tipo subcontinuo od intermittente; uno stato anemico profondo con edemi che si localizzano alla faccia, ai malleoli e quindi a tutto il corpo (anasarca) e versamenti sierosi cavitari; non rarissimo l'intervento di trombosi venose (femorali). Si ammette che a provocare la febbre ed a rendere più grave il quadro intervenga una batteriemia d'origine intestinale;

5°) *una forma ambulatoria o benigna*. I soggetti conservano lo stato di nutrizione, il colore ed il benessere. Nessun disturbo dell'apparato digerente. Scarsi i parassiti nell'intestino. Sono questi gli infermi i più pericolosi per la diffusione della malattia.

Anatomia patologica. — Il cadavere di un anchilostomiaco non si presenta che eccezionalmente con uno stato di atrofia della nutrizione. A malattia decorsa gravemente il reperto di uno stato anasarcatico è frequente. La pelle, il viso, le mucose rivelano una profonda anemia. Il cuore appare aumentato di volume: le sue carni sono flaccide e le cavità dilatate: il miocardio si presenta pallido, poco resistente alla pressione e già alla superficie di taglio si rivela dal colore la degenerazione grassa. L'endocardio è di solito normale. Nell'aorta, anche dei giovani, Bozzolo ha trovato delle placche sclerotiche. L'albero respiratorio in genere ed i polmoni in ispecie non presentano lesioni inerenti all'infezione parasitaria.

Nella cavità addominale si trova liquido con discreta frequenza: nessuna lesione del peritoneo. Il fegato si presenta normale od un po' impicciolito, anemico e coi segni manifesti della degenerazione grassa. I capillari sono dilatati, le cellule epatiche compresse epperchè piccole e nel loro interno si riscontra del pigmento giallo che dà la reazione

della ematoidina. La milza, come risulta anche dalle indagini obiettive, è di solito ingrandita: questo ingrandimento in taluni esempi è dovuto a pregressa malaria, in altri invece ad altre cause (Griesinger, Gabbi). La capsula talvolta appare opacata, il parenchima un po' duro e pallido: in qualche caso si trovò degenerazione amiloide. I reni si presentano molto pallidi e solo eccezionalmente con lesioni del parenchima e non dipendenti dall'infezione parassitaria, ma da altre cause (perfrigerazione ecc.). Nei due organi si può riscontrare degenerazione amiloide in concomitanza con quella della milza e del fegato.

Lo stomaco è talvolta dilatato: non rara la presenza di una gastrite mucosa. L'intestino è principalmente leso ed il tenue specialmente. Il duodeno e la parte più alta dell'ileo contengono un liquame scuro, costituito da muco e da sangue nel quale si riscontrano numerosi anchilostomi. La mucosa è rossa, tumefatta e se la necroscopia è fatta subito dopo la morte si possono vedere anchilostomi ancora attaccati alla mucosa. Su di essa si riscontrano echimosi puntiformi o lentiformi, in rapporto al numero degli anchilostomi. Le emorragie sono situate nella mucosa o nella sottomucosa: sulla prima si possono anche trovare delle chiazze di colore ardesiaco che stanno a segnalare i punti che il parassita aveva morsicato. Nel resto dell'intestino non si incontrano particolari lesioni. Le glandule mesenteriche appaiono talvolta ingrossate.

Nel cervello si trovano i segni della profonda anemia e talvolta a livello del corpo calloso delle emorragie puntiformi. In vicinanza di questi punti i capillari appaiono occlusi da accumuli di leucociti (Firket).

Il midollo *delle ossa lunghe* si presenta allo stato linfoide (m. rosso).

Patogenesi. — La prima ipotesi che venne affacciata fu che l'anemia avesse origine dalle perdite di sangue indotte direttamente dal parassita per l'emofagismo, e indirettamente per il gemizio di sangue dovuto alla ferita inferta da esso alla mucosa. Ma De Giovanni fu il primo a pensare che potessero intervenire a produrla delle sostanze tossiche provenienti da speciali attività biologiche del germe, o da alterazione digestiva determinata dal ricambio vitale dell'anchilostoma.

Si cercò la sostanza tossica nell'urina saggiandone l'estratto idroalcoolico e Lussana ottenne in due conigli una rapida anemia. Le sue ricerche furono ripetute da Arslan, Zappert, Crisafulli e Aporti: quest'ultimo giunse a risultati opposti. Però la dottrina ebbe seguaci in Ascoli, De Renzi, Maragliano, Peiper e Tomaselli. Quest'ultimo adoperò l'acqua nella quale aveva fatto crescere le larve dell'anchilostoma e trovò che questa aveva potere emolitico superiore a quello che non abbia l'acqua comune.

Nel 1901 Gabbi e Vadalà dimostrarono che il siero di sangue ha potere etero-emolitico e tossico notevoli; i loro esperimenti furono fatti in conigli. Nel 1903 Gabbi dimostrò anche il potere iso-emolitico mettendo

in contatto dei globuli rossi di individui malati col siero anchilostomiaco. Negato questo da Schupfer e De Rossi con esperimenti non interamente immuni da critica, venne ammesso invece da Moreschi dopo esperienze con 4 anchilostomiaci (1904). Romani nel 1904 usando il metodo di Ehrlich-Morgenroth col siero di anchilostomiaco trovò etero-emolisi non isoemolisi. Liefemann pestando anchilostomi tolti da un cane sperimentalmente infetto cavò un estratto del quale saggiò il potere emolitico col metodo Ehrlich-Morgenroth: trovò emolisi (due volte in tre). Ma un passo avanti nella questione si ebbe e veramente notevole colle osservazioni di Alessandrini, il quale trovò che le glandole cervicali degli anchilostomi hanno una spiccata azione emolitica.

Intanto Frugoni pure dimostrò che il siero di sangue di anchilostomiaco ha azione iso ed etero-emolitica. Caporali nel 1905 affermò che il potere tossico ed emolitico del siero anchilostomiaco è aumentato. Contrari alla dottrina di Gabbi furono Ascoli Maurizio, Micheli e Poggio, mentre Zoja dimostrò che l'urobilinuria era il più sicuro esponente della iso-emolisi. Il Saccardi ammise il potere etero-emolitico, non quello iso-emolitico. Marini negò tanto il potere emolitico che quello tossico. Preti, di recente, riconfermò il potere emolitico degli estratti di anchilostomi e De Blasi rinvenne iso-emolisine riscaldando a 56° il siero degli anchilostomiaci. Caracciolo nel 1908 con un lavoro esemplare di ricerca scientifica dimostrò che il siero di anchilostomiaci ha spiccata azione iso-emolitica non solo, ma che tale proprietà è anche posseduta dal liquido cefalo-rachidiano. Il potere emolitico si perde dopo averlo esposto per 15-20 minuti a 60-62° e quindi la emolisina appartiene a quelle complesse che si rendono inattive col riscaldamento.

Questi reperti confermano adunque la dottrina di De-Giovanni che nel sangue degli anchilostomiaci penetra una sostanza emolitica la quale contribuisce alla genesi dell'anemia.

Diagnosi. — La presenza di un grave stato anemico associato a disturbi gastro-enterici, e senza apparente denutrizione giustificano, nei fornaciai, negli ortolani, nei risaiuoli, nei minatori, soprattutto il sospetto dell'infezione da anchilostomiasi. Ma si può equivocare:

1° *Colla malaria*: però la mancanza di accessi febbrili col loro caratteristico andamento, del tumore notevole di milza e di un colorito *sui generis* del viso fanno eliminare l'equivoco. Nei casi d'infezioni associate è indispensabile l'esame delle feci o del sangue;

2° *Colla clorosi*: l'età, il sesso, la costituzione ed il colorito del viso potranno illuminare sulle prime, ma fino ad un certo punto. E da notare poi che nella clorosi, la cefalea assume il tipo del chiodo solare e che sono più facili le palpitazioni. Però in ambienti dove domina la malattia è assolutamente indispensabile l'esame delle feci.

3° *Coll'anemia perniciosa*: però in questa l'esame del sangue non dà eosinofilia e viceversa disvela un valore globulare eguale all'unità od

anche superiore, insieme a presenza di megaloblasti e normoblasti abbastanza numerosi (Lazarus). L'esame delle feci risolverà ogni dubbio nei casi difficili.

4°) *Colla leucemia*: in questa basterà l'esame del sangue per eliminare ogni difficoltà;

5°) *Colla nefrite*: è noto che nell'anchilostomiasi avanzata esiste talvolta stato anasarcatico che richiama alla mente la possibilità di una nefrite: l'esame delle urine non rivelando albumina chiarirà la diagnosi di anchilostomiasi, la quale riposa essenzialmente non sull'eosinofilia come ritennero Boycott e Haldane, ma sul reperto delle uova nelle materie fecali, le quali si differenziano da quelle di altri vermi all'infuori di quelle dell'*anguillula stercoralis*. Però questo è parassita estremamente raro e già la rarità deve far subito mettere in sospetto. A differenziarlo poi serve lo stadio di sviluppo dell'embrione: questo nell'anguillulosi è quasi sempre completo e pronto a liberarsi dalla capsula, mentre nell'anchilostomiasi è appena all'inizio della segmentazione.

La larva rabditiforme dell'anchilostoma ha minore lunghezza del vestibolo orale e del rudimento dell'organo genitale: questo nelle anguillule allo stato larvale è 6-8 volte più lungo di quello dell'anchilostoma.

Prognosi. — La prognosi nei paesi temperati è favorevole poichè la diagnosi è presto fatta ed il trattamento prontamente istituito. Inoltre da noi le misure igieniche sono più facilmente adottate, e subito prese anche quelle che valgono ad eliminare il parassita ed a riparare ai danni da esso portati nell'organismo.

Nei paesi tropicali al contrario la prognosi è quasi sempre grave sia perchè la diagnosi spesso non è fatta presto, sia perchè i colpiti anche curati non seguono le necessarie misure igieniche, sia perchè essi vivono in un ambiente dove la *causa morbi* largamente alligna. Ma anche all'infuori di ciò vi sono talune circostanze che influiscono sulla prognosi e queste sono rappresentate soprattutto dalla gracilità e debolezza costituzionale del colpito, o dallo stato di miseria organica per difetto di nutrizione, o per malattia intercorrente. Le complicanze delle vie aeree e del tubo digerente non sono rare e queste entrano nel giudizio prognostico dei singoli casi.

Profilassi. — La infezione parassitaria si verifica più facilmente in primavera ed in estate perchè l'uovo del parassita si schiude più facilmente in un ambiente che abbia una temperatura dai 25° ai 30°: e più lentamente invece in altro con temperatura da 30°-40°. L'umidità è condizione necessaria allo sviluppo dell'anchilostomia. I minatori che cadono più facilmente colpiti sono quelli che lavorano nelle gallerie più strette, basse, mal ventilate e umide; i lavoratori della terra pure più colpiti sono da noi gli ortolani od i fornaciai, nell'India i coolies addetti alle piantagioni del thè, ed in America quelli impiegati alle piantagioni

del caffè. Perchè possa avvenire la infezione dei campi e delle gallerie è necessaria la contaminazione dell'ambiente colle feci di persone infette (uova e larve). Le larve, contrariamente a quanto ha sostenuto Loos ed in conformità alle sicure dimostrazioni di Perroncito vivono anche col l'essiccamento che duri 24-48 ore non solo, ma quelle con capsula calcificata possono, senza risentire danno nella loro vitalità, frammi-schiarsi alla polvere per essere quindi trasportate coi venti anche a distanze più o meno considerevoli. La infezione quindi può avvenire non solo colle mani imbrattate, ma anche cogli alimenti inquinati da polvere contenenti larve. Un'altra via per la quale l'anchilostoma può infettare è, come già si scrisse, quella cutanea. Già vedemmo che il Loos trovò nel suo intestino uova dopo 10 settimane dalla penetrazione delle larve attraverso la pelle delle sue mani. Le ricerche di Loos furono confermate da Lambinet, Calmette, Bruns e Muller, Alessandrini, Lie-femann nei cani; da Schaudinn nelle scimmie; Bruns e Muller negli uomini; ebbero risultati negativi Leichtenstern, Boycott e Haldane, Pieri e Grassi.

Altra via di contagio, come dicemmo, sono, secondo Alessandrini, le mosche e le zanzare. Esse conservano nel loro intestino le larve e le depongono sulla pelle e sulla bocca dell'uomo.

Date queste nozioni positive la profilassi viene nettamente tracciata. Occorre con brevi nozioni pratiche edurre l'operaio ed il lavoratore dei campi dei pericoli che corre e che può far correre a coloro che gli stanno vicini. Queste sono da anni impartite ai minatori in Germania e nel Belgio ed in altre località dove prima di aprire delle gallerie si fa anche la selezione del personale. Nelle gallerie poi si mettono ora dei cessi impermeabili e trasportabili così che anche per tal modo è del tutto impedita l'infezione delle medesime e quindi dei minatori.

Per i lavoratori della terra sono da additare i seguenti precetti: 1°) lavarsi le mani prima di mangiare, e non mangiare erbaggi se non lavati in acqua pulita; non bere acqua dei fossi, nelle ortaglie; 2°) evitare l'infezione del terreno, a mezzo della concimazione chimica; 3°) risanare i terreni già infetti dall'anchilostoma con una coltivazione asciutta; 4°) proteggere i piedi da calzature negli ortolani, nei coolies, ecc.

Cura. — Sono due i medicamenti di sicuro effetto nella cura dell'anchilostomiasi: 1°) il *felce maschio*: Perroncito e Parona lo consigliarono nella dose dai 12 gr. ai 20 in media; complicanza gravissima l'amaurosi, minori quelle della irritazione intestinale, dell'itterizia, dell'ematuria; una dose di 10 gr. consigliata per evitarli non è sempre efficace (Mazzotti e Siccardi); 2°) il *timolo*: Bozzolo fu primo a proporlo nella dose da 2-6 gr. una o due volte la settimana, è di sicuro effetto; da noi si usano dosi anche più piccole. Stiles consiglia l'uso dei sali di Epsom (due volte) il giorno che precede la presa del timol che somministra un terzo per volta

della dose totale. Anche a questo medicamento furono addebitati degli inconvenienti (Stiles, Wright) ma all'infuori di bruciori di stomaco o dell'intestino e talvolta vomito, nient'altro è da temere. L'ingestione del timolo non può essere seguita da quella di alcoolici, etere e glicerina.

Dopo l'uso del timolo si faccia sempre prendere un purgante dissierante per ottenere la espulsione dei vermi e delle larve (Bozzolo).

A vincere lo stato anemico si debbono consigliare delle iniezioni arsenico-ferruginose, una buona alimentazione, aria pura e riposo per qualche tempo.

Le cure all'*eucaliptus* (Stermann) ed al sal di cucina (Tirelli) sono inefficaci. Schüffner e Vervoorth hanno proposto di recente l'*oleum chenopodii* avendone constatati gli ottimi effetti in confronto col timol e col naftol, e l'olio di *eucalipto*.

BIBLIOGRAFIA RECENTE.

Peiper. Ueber den Infectionsmodus der *Anchilostomiasis* in Deutsch Ost-Africa. Beiheft z. Archiv f. Schiffs und Trop. Krankh., 1912, vol. 16. — **Leiper.** The apparent identity of *Anchylostoma ceylanicum* (Loos 1911) e *A. brasiliense* (Faria 1909). Journ. Trop. med. a. Hyg., 1913, n. 21. — **Keith.** The treatment of *Anchilost.* Lancet, 1913 Oct. 18. — **Yoshida.** On the haemolysis bei thymol. Bull. Trop. Diseases, 1913 Dic., pag. 634. — **Ferrell.** Methods for eradication of Hookworm diseases Americ. Journ. public Health, 1913, n. 5. — **Schüffner u. Verort.** Das oleum chenopodi gegen *Anchylostom.* und eine methode der Wertbestimmung von wurmmitteln. Muenc. med. Woch., 1913, n. 3. — **E. R. Stitt.** A quick method for accurately differ. the species of Hookworm in Manj Yorn. Amer. med. association, 1913, n. 3. — **Schüffner.** Notiz ueber den bau der Schwannspitze bei *Anchylostomum* und *Nekatorweibchen*. Archiv für Sch. und Trop. Krankh., 1913, n. 20. — **Meira & Parahnos.** *Anchylostomiasis au Brésil.* Soc. de Pathologie comparée. Séance du 11 février 1913. — **Bozzolo.** Notes on treatment of *Anchilos, anaemia with Thymol.* Journ. Amer. med. Assoc., 1912, n. 1912. — **M. Glover.** Hookworm among oriental immigrants. Ibid., 1913, n. 34. — *L'anchilostomiasi tra gli operai delle solfate in Sicilia.* Policlinico, Sez. prat., 1912, vol. 19, n. 34. — **W. Schüffner.** Der wert einiger vermifuga gegenueber dem *Ankylostomum*. Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg., 1912, n. 17. — **H. W. Stiles e W. L. Altman.** Proportion of Males and Females in the Amer. Hookworm. U. S. Pub. Health Report., 1913, vol. 28, n. 1. — **Idem.** Hookworm disease. Number of treatment and number of full doses of thymol administered in 61 Hospital e 22 home cured cases of Hookworm. Ibid., n. 3. — **W. Nicoll.** The anaemia of *Ankylostomiasis*. Brit. Med. Journ., 1912, Oct. 26. — **G. Thiry.** *L'anguillule stercorale Bayay chez les mineurs de Fer de la Lorraine.* Comptes rendus Soc. de Biologie, 1913, Mai 7, vol. 74, n. 9. — **L. Johanson.** Hookworm disease, Pathology and diagnosis. Texas State Journ. of Medic., vol. 8, n. 11. — **U. Gabbi.** Del potere emolitico del siero anchilostomiaco sui globuli rossi del coniglio. R. Acad. Pelor. Atti 1900 e 1901. — **Idem.** Sulla patogenesi dell'*anchilostomoanemia*. Rif. Medica 1902. — **Idem.** Sulla elevarione subfebrile della temperatura negli anchilostomiaci. Riv. Crit. di Clinica Med., anno IX, n. 29, 1908; Ramazzini, anno III, fasc. 3 e 4. — **R. Caracciolo.** Sulla patogenesi dell'*anchilostomoanemia*. Arch. Ital. di Clin. Med. 1910. In Italia hanno pubblicato studii:

Grassi, Perroncito, Perrona, Bozzolo, Concato, Fenoglio, De Renzi, Alessan-

drini, Vanni, Sacchi, Cacopardo, Facciola, Giordano, Privitera, Maragliano, Tomaselli, Crisafulli, De Giovanni, Lussana, Aporti, Pieri, Fiorentini, Marini, Michelacci, Ascoli M., Micheli, Cammarata, Conti, Poggio, Fiorentini, Vadalà, Caporali, Frugoni, Siccardi, Valenti, Messedaglia, Romaro, Testi, Zaniboni, ed altri molti.

B) Filariosi.

La filariosi è malattia provocata da un verme della classe dei Nematodi, la *Filaria*, della quale si distinguono le seguenti specie:

1°) la *filaria bancrofti*: molto diffusa nelle regioni tropicali e subtropicali e simile nella forma ad un crine di cavallo; la microfilaria è notturna; 2°) la *filaria loa*: localizzata nell'Africa occidentale tedesca, più corta della precedente e più spessa; la microfilaria è diurna; 3°) la *filaria perstans*: diffusa nell'Africa tropicale e presente nel Sud America e nella Guiana inglese: lunga come la *filaria bancrofti*, ma più sottile: la microfilaria è corta e grossa; 4°) la *filaria demarquai*: lunga come la *filaria perstans* ma il doppio più grossa; la microfilaria è grossa e più larga della precedente; tutte le larve di queste quattro specie di filarie sono riscontrabili nel sangue; 5°) l'*onchocerca volvulus*: presente nell'Africa occidentale tedesca e nell'hinterland: microfilaria lunga, grossa, con punta acuminata. 6°) il *dracunculus medinensis*: presente nei paesi tropicali e subtropicali del vecchio mondo, ed anche in regioni del Sud America: microfilaria molto grossa: le larve dell'*onchocerca* e del *dracunculus* non sono riscontrabili nel sangue.

Noi descriveremo le varie specie, ma più ampiamente la *filaria bancrofti* come quella che è più diffusa e capace di produrre le maggiori lesioni organiche.

I. *Filaria bancrofti*: si trova nelle regioni tropicali e paratropicali ma fu anche osservata in Spagna (Barcellona) e Turchia. Il maschio è lungo 4 centimetri e mezzo, grosso 0.1 millimetri e colla coda sempre più o meno arrotondata. La femmina è lunga il doppio (90 millimetri) e larga da 0.24-0.28 millimetri. La microfilaria è lunga circa 300 micron e grossa 8-11 micron. Queste misure variano alquanto secondo Low, Loos, Foley e Fülleborn.

Veicolo della *filaria bancrofti* sono le zanzare: *cellia fatigans*, *pyrethorus costalis*, *myzomyia rossii*, *myzorrhincus nigerrimus* e *minutus*, *mansoniana uniformis* e *pseudotitillans*, *cellia albicans*. Le microfilarie possono vivere per qualche tempo nell'*anopheles annulipes* ed in vari *culex* (*pro-cax*, *vigilax*, ecc.). Ma i due insetti che hanno importanza dal punto di vista epidemiologico sono il *culex fatigans* e la *mansoniana uniformis*. La sede del verme nell'uomo è il sistema linfatico (dotto toracico e vasi linfatici afferenti), specie della cavità addominale e del tessuto perirenale.

II. *Filaria loa*: nota da antico tempo e descritta da Guyot, nel 1778.

Si trova diffusa nell'Africa Occidentale (da Sierra Leona a Benguela) e limitata alla costa. È qui molto frequente ad incontrarsi. Col commercio degli schiavi venne trapiantata nelle Indie occidentali e nel Sud America. Essa presenta un colore bianco. Il maschio è lungo 34 millimetri, largo 0.43 millimetri. La estremità anteriore è a forma di cono termina con bocca inerme e sono caratteristici del verme gli inspessimenti cuticolari a guisa di protuberanze rotonde e lisce. Circa 80 micron prima dell'estremo terminale rotondo (che è un po' raccolto a spirale) si osserva l'apparato urogenitale. La femmina misura 60 millimetri ed è larga 0.5 millimetri. La larva è lunga in media 260 micron e da $5\frac{1}{2}$ a 6 micron larga. Diametri alquanto diversi hanno dato Manson, Foley, Penel ed altri. Essa è alquanto più piccola della *microfilaria bancrofti*. Il veicolo della *filaria loa* non sarebbe una zanzara. Dagli studi recenti risulta dimostrato che il *chrysops dimidiatus* (ed anche il *chrysops silacea*) rappresenta forse l'ospite intermediario della *filaria loa*: le larve furono trovate nelle glandole salivari dell'insetto (Manson, Low, Leiper, Fülleborn).

Nell'uomo il verme ha sede nel connettivo sottocutaneo (dove dà luogo ad edemi circoscritti: lato dorsale delle estremità) e nella congiuntiva (talvolta anche nella camera anteriore dell'occhio).

III. *Filaria perstans*: descritta da Manson nel 1891 si trova diffusa nell'Africa tropicale e nella Guiana inglese. Il maschio è lungo 45 millimetri, e largo 0.06-0.08; la coda è avvolta a spirale e presenta in un certo punto delle spicule cutanee a forma di mitra. La femmina è lunga millimetri 70-80 e larga 0.12. La cute non presenta caratteri speciali. L'estremità anteriore termina ad una specie di collo più sottile della *F. bancrofti*. L'apertura boccale è senza papille. Le larve provvedute all'estremità anteriore di un piccolo dardo sono lunghe in media 200 micron e larghe 4.5 micron: questi limiti possono variare in più ed in meno (Penel, Firket, Feldmann).

L'ospite intermedio non sarebbe nè una zecca nè una mosca ematofaga. Secondo Hodges sarebbe da prendere in considerazione la *stegomya fasciata* ed una specie di *panoplites*. Low additerebbe il *taeniorhynchus fuscopennatus*; Fülleborn l'*anopheles maculipennis*; in queste zanzare le microfilarie furono vedute nella muscolatura del torace.

La filaria adulta si localizza nel tessuto connettivale ed adiposo del peritoneo (aorta discendente, pancreas, capsule surrenali, radice del mesenterio) e talvolta nel grasso pericardico. Non venne mai trovata nel connettivo sottocutaneo.

IV. *Filaria demarquai*: scoperta dal chirurgo Demarquai. È diffusa nelle Indie occidentali (isole) e nella Guiana inglese (anche nella Nuova Guinea?). Il maschio non è ancora noto. La femmina è lunga millimetri 65-80; larga 0.21-0.25 millimetri. L'estremità anteriore non è denunziata da alcun restringimento (collo); la bocca è piccola e senza papille: l'apertura anale giace a 0.25 millimetri dell'estremità terminale che

presenta la cuticola in un punto fessa. La larva è lunga millimetri 205-208 e larga millimetri 5 (Low). Come veicolo Low e Vincent additarono la *stegomyia colopus*. Fülleborn ha fatto esperimento coll'*anopheles maculipennis* e con risultato positivo.

Il verme adulto si localizza nel mesenterio e segnatamente nel peritoneo della parete ventrale.

V. *Onchocerca volvulus* (filaria): è diffuso nell'Africa occidentale da Sierra Leona al Congo (anche nei bacini interni). È presente ad Arago e Kamerun. Il verme risiede entro tumori fibrosi della cute. È di colore bianco come il latte. Il maschio è lungo 3 centimetri e largo 0.2 millimetri. La cute mostra una striatura anulare evidente. L'estremo anteriore presenta la bocca senza papille: l'estremo posteriore è avvolto a spirale. L'apertura anogenitale giace a 7 millimetri dalla coda e presenta due spicule disuguali. Il numero delle papille caudali è diverso secondo gli autori. La femmina adulta *in toto* non è stata ancora tolta in tutto dal tumore cutaneo. Secondo Lemkarski sarebbe lunga da 60-70 centimetri, la larghezza millimetri 0.33. La cuticola presenta nel mezzo del corpo una striatura anulare marcata. La bocca non presenta papille: l'ano giace senza sporgenza papillari a 0.12-0.13 millimetri, dall'estremo caudale: la vulva da 0.55 a 0.76 millimetri dall'estremo cefalico. La vagina è costituita da un canale a parete sottile cui mettono capo due trombe. Le uova sono avvolte come da una specie di guaina. Le larve misurano 250 millimetri di lunghezza e 5-6 di larghezza. Esse non posseggono guaina come le *microfilarie bancrofti* e *loa* e per la loro grossezza differiscono da quelle *dermarquai*.

Non si conosce ancora l'ospite intermedio. Si è pensato a *mosche ematojage*: alla *glossina* (Brumpt), alla *stomoxys* (Cleland) ed alle *zecche*.

La sede è sotto la cute. Qui l'insetto adulto determina un tumore fibroso di varie dimensioni.

VI. *Dracunculus medinensis* (filaria *medinensis*): è diffuso nell'Asia: Arabia, Asia minore, Persia, Indie inglesi (in parte); nell'Africa: Egitto, Sudan, Guinea, Senegal, Abissinia, Eritrea, Camerun, ecc.; nell'America: Bahia e Curaçao del Brasile. Il maschio non è ancora noto. La femmina è del color bianco di latte: in media è lunga 90 centimetri e larga 1.5-1.7 millimetri. L'estremità caudale si restringe a cono e termina ricurva a guisa di uncino. L'estremità anteriore a forma di cono smussato presenta una bocca a forma triangolare al cui margine si notano sei papille (due laterali grosse e quattro submediane piccole).

Le larve mature misurano da 500-750 micron di lunghezza, e 15-25 micron di spessore: il corpo è un po' appiattito e nel terzo inferiore costituito da una coda che termina come un sottile filamento: la cute, fuori che in questa parte, presenta una chiara striatura trasversale.

L'ospite intermedio sarebbe la pulce d'acqua: un crostaceo del genere *cyclops* (Fedtschenko, Wenyon, Leiper).

Tecnica dell'esame del sangue per la ricerca e colorazione delle microfilarie. — Ecco il procedimento da seguire: 1°) si prende il sangue dal punto dove si sospetta la microfilaria (scroto, arto) e si fa uno striscio piuttosto spesso; 2°) si dissecca presto (al sole o alla fiamma di una lampada a spirito) perchè il disseccamento lento determina raggrinzamento della larva; 3°) il preparato si mette in acqua perchè si disciolga la emoglobina, ciò che si verifica in breve tempo (pochi minuti); 4°) si passa quindi il preparato per alcuni minuti in alcool assoluto per ottenere l'indurimento dello strato cui fu tolto l'emoglobina e si procede alla colorazione; a) con *ematossilina*; la colorazione si fa presto e bene ma talvolta è troppo intensa ed in questo caso si tratta con una diluizione allungatissima di HCl; b) col *liquido di Giemsa* o di *Romanowsky*: però col Giemsa spesso la guaina non si colora e per questo Fülleborn lo ritiene inadatto a scopo clinico. I preparati vengono quindi cosparsi con olio di immersione che chiarifica il preparato. L'esame microscopico deve essere fatto con piccoli ingrandimenti. Per conservarli bisognerà chiuderli in balsamo di Canadà non acido.

Manson, dopo che si è tolta la emoglobina con acqua, consiglia la colorazione con soluzione acquosa-alcoolica di fucsina carbolica.

Patogenesi. — Le Filarie determinano lesioni organiche per un duplice ordine di cagioni: tossiche e meccaniche. Esse nel loro ricambio materiale danno origine a sostanze specifiche che determinano nell'uomo particolari effetti morbosi o speciali lesioni. Si ritiene anzitutto che le filarie *bancrofti*, *loa*, *perstans*, *volvulus* e *medinensis* secernano ed immettano nell'organismo umano una sostanza che eccita la formazione, in numero abnorme, di cellule eosinofile. La eosinofilia non è solo locale, cioè in vicinanza o nella sede della lesione, ma generale. Non è ancora dimostrato che le microfilarie sieno capaci di determinare eosinofilia.

Che oltre a questa sostanza eosinofilogena altre vengano secrete dal verme non è dubbio. Alcune debbono avere azione febbrigena (*filaria bancrofti*, *loa*, *perstans*), altre un'azione flogogena (ascessi), altre un'azione eccitatrice dei processi di neoformazione (*filaria volvulus*), quali sono il nodulo o fibroma sottocutaneo, e la elefantiasi. Non sempre i fenomeni morbosi in esame hanno origine dalle sostanze secrete dal verme. In certi casi è giuocoforza ammettere la concomitanza di flogosi o infezioni secondarie, come ad esempio nel caso degli ascessi.

Sintomatologia. — Questa viene determinata sia dalla larva (*microfilaria*) che dal verme adulto.

I. Microfilarie. — Le microfilarie che circolano nel sangue alle volte in gran numero determinano disturbi nell'organismo a seconda della località dove esse maggiormente si dirigono e fermentano.

Uno dei fenomeni iniziali è rappresentato dalla febbre che si osserva quando le microfilarie (*loa* e *perstans*) si localizzano nell'ambito polmonare.

Si associano alla elevazione febbrile i seguenti disturbi: difficoltà di respiro, tosse e dolori toracici. Il quadro che si verifica riproduce in parte quello della tisi.

Così Manson ammise e Kula confermò che la infezione della microfilaria *perstans* può, senza determinare lesioni cerebrali, provocare un quadro che lontanamente ricorda quello della malattia del sonno. Anche Niclot poté osservare disturbi psichici che ricordano quelli di una iniziale paralisi generale.

Heuermann avrebbe osservato albuminuria, mentre Tanaka nega che intervenga disturbo della funzione renale. Leber e V. Prowazek osservarono e descrissero disturbi circolatori nella retina. All'esame oftalmoscopico appariva una trombosi miliare dei capillari ed in alcuni casi dei veri e propri stravasi retinici.

Bahr ritenne che dalle microfilarie (*bancrofti*) potessero derivare orchiti, linfangiti e linfadeniti.

Anche gli edemi fugaci osservati nei nativi del Calabar (*Calabar schwellungen* dei tedeschi) furono messi in rapporto colla penetrazione

e localizzazione della microfilaria *loa*. Pure la elefantiasi sarebbe secondo Dufougère in taluni casi determinata da microfilarie morte (?).



Fig. 56. — *Filaria Bancrofti*. (Da Fülleborn)
(Ingrandita).

Filaria adulta (*Filaria Bancrofti*). — La sindrome origina dalla sede del parassita che, come abbiamo già detto

precedentemente, si localizza nel dotto toracico e nei vasi linfatici afferenti. A secondo della sede la sindrome riceve una particolare impronta.

CHILURIA (vasi linfatici del rene). — In questa forma l'individuo colpito presenta delle vere coliche dolorose nella regione lombare. Il dolore lieve dapprima rapidamente acuisce e si diffonde in basso verso il testicolo, specie a sinistra. La sua comparsa può essere accompagnata a nausea od a vomito. Durante e dopo la colica, l'urina emessa non si presenta colle sue normali apparenze: rossa sanguigna nella prima minzione, diviene poi bianco-sporca e torbida, cioè chilosa. La *chiluria* può persistere per settimane e mesi e poi bruscamente sparire e l'urina ridivenire normale. Con nuovi accessi dolorosi l'urina nuovamente diviene chilosa. Messa a sedimentare si trova che presenta tre strati: a) su-



Fig. 57.
Microfilaria.
(Da Fülleborn).

perficiale, cremoso un po' spesso; b) medio, lattescente contenente grumi o coaguli; c) inferiore o sedimentoso, contenente sali, elementi morfologici delle vie urinarie, sangue e chilo. In questo si trovano le microfilarie. Per vederle bisogna filtrare le urine o centrifugarle. I grumi vengono disgregati con aghi da dissezione e così esse si rendono visibili.

Il colorito latteo dell'urina è dato dalla presenza del chilo. Al microscopio si trovano goccioline innumeri di grasso. Estraendo questo coll'etere si ha una quantità che oscilla da 0,6 al 3,3 % (Castellani). L'albumina è nelle proporzioni dal 0,6-0,9 ‰.

La sindrome della chiluria da filaria è identica a quella della chiluria nostrana. Anche il reperto dell'urina non presenta differenze, ad eccezione della assenza di filarie nella chiluria nostras.

La *prognosi* dell'affezione è favorevole *quoad vitam*; riservata *quoad valetudinem*.

La *terapia* è sintomatica. Si è usato il bleu di metilene, l'emetico di anilina, il tannino, l'acido gallico, il timol, l'olio di trementina, l'acido benzoico. L'*atoxyl* ed il «606» dettero risultati negativi (Aubert, Hekkenroth). Il malato durante l'attacco e dopo deve stare in letto in posizioni bocconi.

La *profilassi* si compendia nella lotta alle zanzare (*Culex fatigans*, *Mansonia* e *Stegomyia*) sia allo stato di larva che di insetto adulto. Utile la protezione meccanica (zanzariere e reti alle finestre).

Altre manifestazioni cliniche sono:

I. IDROCELE CHILOSO (*Linfoccele*). — È caratterizzato dalla distensione della vaginale del testicolo ad opera di un liquido lattescente. Fu Demarquay nel 1863 che vi trovò la filaria. Frequente nei paesi tropicali è, di regola, doppio ed associato a tumefazione delle ghiandole genitali.

La sindrome clinica non è ricca di sintomi. Alle volte una semplice molestia e le noie dell'aumentato volume dello scroto. La pelle che lo ricopre non presenta segni evidenti di lesioni. L'esame della borsa fatto per saggiarne la trasparenza dà risultati negativi.

Una puntura fatta con le precauzioni antisettiche mette in evidenza del liquido lattescente nel quale si trovano le microfilarie.

Terapia: si fa o con iniezioni iodate ripetute, o con quelle di glicerina.

II. ASCITE CHILOSA E CHILOTORACE. — A) *Ascite chilosa*. Il liquido raccolto nella cavità addominale è lattescente, di reazione alcalina con 1012-1020 di densità. Può coagulare spontaneamente, ma non sempre. Al microscopio una miriade di granulazioni grasse. È dovuto o ad occlusione del dotto toracico, od a lesione dei vasi linfatici. La malattia è rara e può avere un lunghissimo decorso.

Diagnosi differenziale con: a) il cancro del peritoneo: si notano noduli diffusi e vi è colorito cachettico e metastasi glandolari; b) la tubercolosi:

vi è febbre etica; lesioni intestinali e glandulari; l'oftalmo o la cutireazione chiarirà la natura della malattia. La terapia da istituire è la chirurgica: si deve praticare la laparotomia.

B) Il *chilotorace* prodotto da ostruzione del dotto toracico è rarissimo. Il versamento pleurale si riproduce coll'aspirazione. Si consiglia l'intervento chirurgico.

III. ADENO-LINFOCELE E VARICI LINFATICHE. — Dal punto di vista anatomico-patologico si trovano lesioni: 1°) nei gangli linfatici: dilatazione dei vasi intraglandolari con distensione delle pareti; scomparsa dell'elemento adenoidale della glandola che si trasforma in tessuto reticolato e cavernoso; 2°) nei vasi linfatici: che sono dilatati per un lungo percorso e presentano delle vere varici. La sede della lesione è il triangolo di Scarpa, ma anche i gangli profondi possono essere colpiti.

La sindrome clinica è minima. La terapia chirurgica.

IV. ASCESSI LINFATICI. — Si riscontrano sulle braccia e nel loro pus si possono trovare filarie morte (Cubbold, Bancroft).

V. CRAW-CRAW. — È una filariosi cutanea che dà eruzioni vescicopustolose. È molto frequente in talune popolazioni dei paesi tropicali.

Di queste ultime forme cliniche della filariosi, la terapia è chirurgica nelle prime due; chirurgica e medicamentosa nella terza. Si usano in quest'ultima lozioni antisettiche; polveri assorbenti e pomate astringenti. Una cura arsenicale è contemporaneamente consigliata.

VI. ELEFANTIASI. — (Sinonimi: *gamba di Cochín*, *morbus elephas*, *bucnemia tropica*, *pachydermia*, *hypersarcosis*, *mal de Cayenne*, ecc.).

Definizione. — È caratterizzata da ipertrofia della pelle e del connettivo sottocutaneo associata a stasi linfatica per lesioni del sistema vasale. Si tratta di una vera cirrosi ipertrofica del comune integumento, il quale può raggiungere anche lo spessore di parecchi centimetri. Le sedi dove la lesione si trova più di frequente sono: le gambe, lo scroto, il pene, la vulva, il braccio, il petto: anche altre regioni possono essere, ma solo eccezionalmente, colpite.

Etiologia. — Nelle regioni tropicali, secondo Manson ed allievi, la filaria bancrofti è la causa principale se non unica della elefantiasi. Sarebbero le uova (uova infeconde secondo Fülleborn) che si fermano nei vasi e li occludono determinando quei processi infiammatori che col ripetersi danno origine agli inspessimenti del tessuto cutaneo. Però Dufougère ha emesso l'ipotesi che la causa invece consista in un batterio, il *linfococco*, che determinerebbe la morte delle filarie (larve) e quindi l'ostruzione delle vie linfatiche. Bahr dalle sue ricerche fu portato a concludere che la presenza frequente e durevole della filaria adulta nelle vie linfatiche provochi la chiusura, la stasi, la flogosi e di

conseguenza l'ingrossamento del tessuto. Un appoggio indiretto alle vedute di Manson e Bahr vien dato dal fatto che la distribuzione geografica della filaria bancrofti e della elefantiasi si corrispondono con grande frequenza. Realmente la elefantiasi da filaria è quasi unicamente localizzata alle regioni tropicali. In queste vi sono veri focolai della malattia e così estesi che quasi non v'è famiglia che non ne abbia uno o più casi. A Cochín nell'India del Sud la malattia è così comune che le fu dato il nome di *gamba di Cochín*.

Cause predisponenti. — Vi fu chi ammise come fattore etiologico importante l'*eredità*, ma è più consentaneo ai fatti il ritenere che si erediti una predisposizione ad ammalare di elefantiasi per fragilità del sistema linfatico. *Razza:* la bianca (europei) ne va poco colpita, la creola di più, la nera è la più largamente afflitta, la gialla pure non sfugge a questa malattia. *Sesso:* più frequente nell'uomo che nella donna (75: 25). *Età:* rara nell'infanzia, assai frequente negli adulti, rarissima nei vecchi. *Gravidanza:* una linfoangite acuta che si verifica in questo stato può essere l'inizio della malattia. *Mestiere:* pare che siano più frequentemente colpiti coloro che lavorano la terra e che sono costretti a stare parte della giornata coi piedi nudi nell'acqua od in terreni fangosi.

Anatomia patologica. — La parte colpita è di solito enormemente aumentata di volume; le gambe, lo scroto, le grandi labbra segnatamente.

La cute presenta una ipertrofia che comprende tutti gli strati del derma: le papille, lo strato connettivale propriamente detto, e lo strato elastico. Il pannicolo adiposo va invece grado a grado atrofizzandosi, fino a sparire. I vasi che circolano nei tessuti lesi o sono normali, o presentano i segni di una lesione della parete che tutta la comprende: endo-periarterite. I muscoli sono compressi e quindi anemici e sottili; i nervi partecipano al processo presentando un ispessimento del connettivo interfibrillare e, in alcuni punti del percorso del nervo, atrofia del cilindrasse. I ganglii linfatici sono aumentati di volume per aumento del connettivo e dilatazione delle lacune linfatiche: i vasi linfatici sono pure dilatati ed in tutti i casi sino a qui esaminati questa lesione si è costantemente riscontrata. Qualche autore ha segnalate delle esostosi.

Sindrome clinica. — La malattia si palesa con sintomi che esordiscono bruscamente e che, sebbene abbiano origine locale, sono tali da ripercuotersi sul generale dell'organismo. Perciò si divise la sindrome in generale e locale: *a) generale:* caratterizzata da un attacco acuto febbrile coi suoi tre stadi del brivido, del calore e del sudore; il brivido dura una o due ore e ad esso segue l'elevazione notevole della temperatura la quale dura da 2-3 fino a 6-8 giorni per poi cessare per crisi con una profusa sudorazione; *b) locale:* caratterizzata dalla flogosi acuta dei vasi linfatici della pelle; dalla linfoangite detta *tronculare*. La cute della località affetta

è traversata da linee rosse e nelle sue maglie presenta essudazione sierosa, rivelabile anche dall'aspetto e dalle caratteristiche dell'edema infiammatorio. La pelle è calda e dolente anche ad una lieve pressione. I ganglii della località appaiono tumefatti e dolenti. Questa adenite precede di poco la crisi locale e lo scoppio dei fenomeni generali.

L'attacco si ripete diverse volte nel primo anno di malattia, al massimo otto. Dopo il primo attacco la cute ritorna allo stato primiero, ma con quelli che seguono essa rimane un po' ingrossata e con colorito un po' rosso-livido, ma tale ingrossamento progredisce nei successivi attacchi, i quali non sono più così classici sia nei sintomi locali che generali. L'adenite col tempo non è più cagione di sofferenze.

I sintomi variano in parte secondo la localizzazione della malattia.

A) Elefantiasi delle membra. —

Di solito sono colpiti gli arti inferiori: o l'uno o l'altro. Il più spesso la malattia inizia dalla gamba, di rado dal piede. Quando è colpito il piede le dita quasi spariscono e negli spazi interdigitali si formano ulcere che emettono *pus* assai fetente (sanie). Quando è colpita la gamba l'ingrossamento può giungere sino a presentare un metro di circonferenza. La pelle, molle dapprima e tumida, diviene poi dura, inelastica, secca, ruvida; i peli cadono, la per spirazione è minore, e la sensibilità



Fig. 58. — Elefantiasi dello scroto.

pure diminuisce e può anche scomparire.

B) Organi genitali. — La elefantiasi può localizzarsi:

1°) allo *scroto*: questa localizzazione si osserva più di frequente nei Maomettani e nei negri. Lo scroto in seguito ai ripetuti attacchi, di linfangioite ingrossa progressivamente ed indurisce così che in ultimo non è più dato di palpare i testicoli i quali possono col tempo divenire pressochè atrofici. La verga mano mano sparisce col crescere dell'ipertrofia e non rimane libera che l'apertura uretrale e sterna. I peli della regione cadono, si fanno radi. L'ipertrofia può in taluni casi essere tale da avere la circonferenza di più di un metro: esso può servire da seggiola a chi lo porta! (Roux). Spesso alla elefantiasi dello scroto si associa idrocele. Complicazione temibile per i suoi effetti è la linforagia: il liquido che fuoriesce dalla superficie cutanea lesa può rag-

giungere anche i due litri al giorno ed essere causa di debolezza grande e di vertigini frequenti se il malato non mantiene una posizione orizzontale;

2°) alla *verga*: alla ipertrofia non partecipano nè i corpi cavernosi nè il glande, ma la cute ed il prepuzio, e talvolta questo solamente. Le dimensioni del membro possono divenire enormi e ricordare quelle della verga del mulo o, secondo Esdaile, della proboscide dell'elefante (!);

3°) al *testicolo* ed all'*epididimo*: la orchioepididimite inizia con attacchi di orchite acuta che passa poi allo stato cronico, presentando di tratto in tratto delle esacerbazioni. Nell'attacco acuto il malato prova dolore al testicolo ed all'epididimo che si tumefanno rapidamente: col ripetersi degli attacchi rimangono grossi e progressivamente aumentano. La febbre dura da 2 a 5 giorni. La pelle dello scroto non partecipa alla flogosi;

4° *organi genitali esterni della donna*: possono presentarsi colpite le grandi labbra, le piccole labbra ed il clitoride. Esse possono assumere volume enorme come lo scroto. La sindrome che accompagna la malattia è la solita;

5°) *mammelle*: la elefantiasi di queste glandole è rara. Si hanno anche in questa forma le stesse manifestazioni locali e generali; sono unicamente colpiti la pelle ed il connettivo sottocutaneo; la glandola mammaria può essere compressa e resa atrofica;

6° *arti superiori*: colpiti assai raramente: un caso su mille.

7°) al *naso*, alle *palpebre*, al *cuoio capelluto*, all'*orecchio*: ma è dubbio che in questi casi si tratti di elefantiasi, importa soprattutto pensare alla lebra.

Diagnosi differenziale. — Tanto nell'inizio della malattia, come quando essa è passata allo stato cronico lo stabilire la origine da filaria necessita un esame del sangue, o del contenuto del tessuto ipertrofico. La malattia può essere data dalla lebra che si riscontra segnatamente nei paesi tropicali. La diagnosi differenziale fra le due forme non è facile. Si può dire però che quando le dita dei piedi sono atrofizzate; quando la cute presenta qua e colà zone di integrità, e qua e colà qualche nodulo; quando essa appare largamente anestetica allora dobbiamo pensare alla elefantiasi da lebra.

Terapia. — Deve mirare a combattere i fenomeni locali ed i generali:

1°) *attacco acuto*: sulla parte colpita si consigliano compresse di soluzione di sublimato corrosivo all'1-2 ‰ tiepide, oppure di acqua vegeto-minerale, o di una soluzione allungata di acido picrico, o l'applicazione ripetuta di una pomata all'ittio. Per la febbre si consiglia il solfato di chinino e l'uso di purgativi. La medicazione subisce delle modalità a seconda della località che viene colpita. Scomparso l'accesso è da con-

sigliare un massaggio lieve e superficiale ed una fasciatura modicamente compressiva. L'arto deve stare per qualche tempo in riposo;

2°) *lesione cronica*: si è consigliata da Castellani la fibrolisina di Merk e realmente se ne sono avuti notevoli benefici facendo delle iniezioni sottocutanee locali al 2-4 %, seguite da fasciatura e da riposo della parte. L'uso della elettricità e del siero antistreptococcico e di vaccini lasciano il tempo che trovano. L'elefantiasi dell'arto di rado, ma quella dello scroto e della vulva vengono spesso con successo trattate chirurgicamente con l'asportazione. Manson afferma che non v'è più del 5 % di mortalità.

Filaria loa. — Questa filaria può determinare:

1°) *lesioni oculari*, rappresentate da trombosi dei capillari retinici e da emorragie, d'onde disturbi della visione;

2°) *lesioni cutanee* (Calabarschwellingen), rappresentate da edemi fugaci (*edemi tropicali*). D'un tratto si determina nella cute delle estremità superiori ed anche del viso una circoscritta tumefazione con rossore e calore ed esagerata sensibilità, di rado dolore. Le dimensioni della lesione variano da 1-10 cm.: in media da 3-5 cm. Col grattamento la lesione si diffonde. Di solito dopo 2-3 giorni sparisce, ma può eccezionalmente durare anche mesi. Se si continua ad abitare nel paese dove la malattia è endemica essa può recidivare. Mai vi si osserva suppurazione. Essa colpisce soprattutto i giovani.

La causa, secondo Plehn, sarebbe rappresentata dalla malaria e non si tratterebbe che di un edema angio-neurotico. Ma la maggior parte dei Tropicalisti lega la lesione alla filaria loa: a) perchè la distribuzione geografica della malattia corrisponde a quella del parassita, b) perchè talvolta si trovò il parassita nell'individuo colpito (anche microfilaria nel sangue); c) perchè si osserva una eosinofilia localizzata alla regione. In due casi Milroy trovò nella località la filaria.

Come si generino questi edemi non si sa ancora.

(Come nelle regioni dove domina la *filaria loa*, così anche in quelle dove si trova la *filaria perstans* questi edemi fugaci sono stati osservati e descritti da Marshall).

Onchocerca volvulus (filaria). — Venne scoperto da un medico della Missione tedesca nella Costa d'Oro e da Leuckardt battezzato con questo nome. Poi fu studiato da Manson, Prout, Railliet e Henry, anche nella lesione che determina, la quale è costituita da un tumore fibroso che appare sotto forma di un nodulo che, di solito, non stringe rapporti colla cute, ed è perciò parzialmente mobile. Presenta dimensioni e volume variabili da un pisello ad un piccolo arancio: in questo secondo caso si osservano più noduli (sino a 12) tra loro riuniti da un connettivo resistente. La media del volume del nodulo corrisponde a quello di una nocciuola.

La sede di predilezione si trova nella parete laterale del torace, sulle coste principalmente, ma anche negli spazi intercostali. Però si può anche incontrare sull'articolazione del ginocchio, gran trocantere, cresta iliaca, olecrano, scatola cranica, ecc., come anche nel solco inguinale (possibili errori con ernie). Questi tumori superano solo eccezionalmente (Rodenwaldt, Külz e Bach). Il tumore ha un lento sviluppo: in alcuni casi quattro anni (Labadie Lagrave). Compariscono dalla gioventù sino alla vecchiaia e già in ragazzi da 10-12 anni se ne possono trovare di grossi.

Praticando un taglio del tumore, nel centro si trova il verme in numero vario (maschio e femmina): in un nodulo Rodenwaldt trovò quattro maschi e due femmine. All'esame della sezione del tumore appaiono due strati: uno esterno costituito da denso tessuto connettivo; l'altro interno costituito da una sostanza semifluida, lattescente, un po' trasparente. Nei tumori di recente formazione la sostanza è fluida; nei tumori di vecchia data la sostanza centrale presenta i caratteri del muco e contiene delle piccole masse grigio-giallastre. Lo strato esterno istologicamente è costituito da puro tessuto connettivale; la sostanza interna è amorfa, mucosa e contiene, col verme, numerosi leucociti. I vermi però possono trovarsi in canali scavati nel connettivo od in cavità risultanti da fusione e riassorbimento del tessuto.

Accanto al verme adulto si possono trovare nei vecchi tumori delle microfilarie, sia nella massa fluida interna, che nello strato connettivale. Si rende con ciò plausibile l'ipotesi della penetrazione delle larve nelle vie linfatiche, dalle quali talune possono passare nel circolo sanguigno. Ma ciò non è con sicurezza ancora dimostrato sebbene Brumpt e Pearson lo affermino, mentre Antoine con ripetute ricerche non ne trovò che una sola e così Ouzilleau. Questo Autore le avrebbe trovate nei ganglii linfatici di coloro che presentano i tumori.

La sindrome di questa affezione è minima. La neoformazione spesso passa inosservata nell'inizio. Alle volte prurito, tensione locale, assai di rado dolore.



Fig. 59.
Dracunculus medinensis.

La terapia è unicamente chirurgica.

(Uno studio molto importante sull'*onchocerca* nelle glandule è stato fatto di recente da Fülleborn e Simon. Fülleborn ha compiuto studi importanti sulla morfologia e sulla lunghezza delle microfilarie prese nei ganglii linfatici, dal sangue dei soggetti colpiti e dall'utero della femmina dell'*onchocerca* differenziandole da quelle delle *filaria bancrofti* e *loa*).

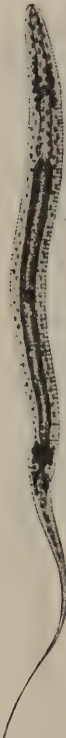


Fig. 60. — Larva di Drac. med.

ste vedute di Leiper con quanto avviene nel Dahomey, dove è anche nella stagione asciutta che si verificano i casi. Nella regione del lago di Tschad (regione centrale dell'Africa) la infezione si verifica anche nella stagione delle piogge perchè i nativi non bevono l'acqua delle sorgenti e dei pozzi, ma delle raccolte superficiali.

La infezione delle *cyclops* è stata provata sperimentalmente da

Dracunculus medinensis o filaria medinense. Dracontiasis. — Già abbiamo scritto intorno alla diffusione geografica ed alla biologia del verme.

Il periodo di incubazione entro il tessuto sottocutaneo dura da 9 a 11 mesi. La penetrazione del verme avviene a mezzo dell'acqua potabile. I portatori dell'ulcera medinense entrando nell'acqua dei fiumi e degli stagni, la inquinano. La larva viene inghiottita dalla pulce di acqua (*cyclops q.*) dove si continua il suo sviluppo. I nativi della località bevendo l'acqua si infettano (Cobbold). Il parassita traversa le pareti gastriche e penetra nel connettivo. Ma alcuni sostengono che l'infezione avvenga anche nella pelle sebbene non si siano date ancora prove non dubitabili. Le recenti ricerche di Leiper hanno dimostrato che la malattia nella Costa d'Oro si trova soprattutto nella stagione asciutta, quando cioè i nativi sono costretti a bere l'acqua degli stagni dove si trovano le *cyclops* in numero più o meno ragguardevole.

Roubaud

ha confer-

mato que-

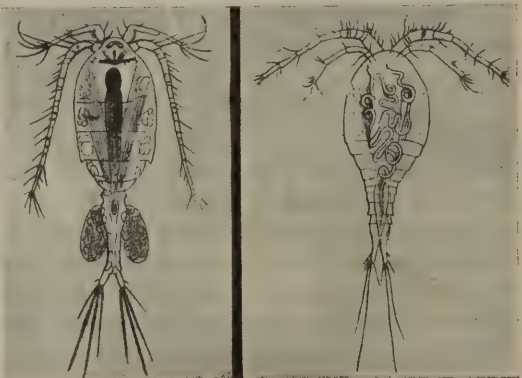


Fig. 61. — *Cyclops quadricornis* (quello a destra con filarie).

Manson e da Roubaud non solo per l'insetto adulto, ma anche per i primi stadi di sviluppo.

La malattia ha sede nel connettivo sottocutaneo. Qui si forma una intumescenza che va lentamente ingrossando. Si tratta di un nodulo o foruncolo pruriginoso, ma non doloroso che va lentamente sviluppandosi. Esso può divenire sede di dolore e causa di febbre quando vi si determina la suppurazione. Allora si manifestano anche disturbi delle vie digerenti: nausea, anoressia e conseguente anemia e denutrizione. Quando questa è notevole compariscono cefalea e debolezza. Coll'ascesso si può avere lesione della cute, la sua ulcerazione e quindi l'uscita del verme. Ma questo non sempre viene eliminato dimodochè può aversi un'ulcera ad andamento cronico, e la comparsa di altri noduli nelle vicinanze per emigrazione del parassita (larve). In taluni esempi si hanno vere e proprie linfangioiti, edemi flogistici, flemmoni e persino cancrene circoscritte. In questi casi v'è una contemporanea infezione batterica. La ulcerazione e la suppurazione sono talvolta così gravi ed ostinate da condurre ad un vero e proprio stato cachettico.

La cura è chirurgica. Si apre l'ascesso, si cerca con precauzione il verme e lo si prende tentando di avvolgerlo attorno ad un'asticella sottile. Non si devono esercitare forti trazioni, ma lievi e continuate, e mentre si pratica con delicatezza questa manovra si cercherà di premere, pure con molta delicatezza, sul contorno periferico del tumore. Estratto il verme si farà la cura antisettica della lesione.

La necessità di procedere con cautela e lentezza è imposta dal possibile rompersi del verme e dalla conseguente eventualità che gli embrioni rimangano nella cavità ascessuale e possano diffondersi.

La profilassi ha di mira la purificazione dell'acqua potabile, ove possono essere presenti le ciclopi infette dal verme, colla bollitura.

Occorre anche impedire che la gente sofferente di ulcera medinense entri nelle acque stagnanti, ed immettere invece in esse sostanze capaci di determinare la morte delle ciclopi.

BIBLIOGRAFIA.

C. Wellman & F. Johns. *The artificial culture of Filarial Embryos*. A preliminary note. Jl. Amer. Med. Assoc. 1912, vol. 59, n. 17. — J. Pelletier. *Cas d'Éléphantiasis du Scrotum observée au Sénégal*. Bull. Soc. Path. Exot. 1912, vol. 5, n. 8. — H. G. Plimmer. *On the blood parasites found in animals in the Zoological Gardens during the four years 1908*. — 12. Jl. Proc. Zool. Soc. Lond. 1912, June, part. 2. — F. Fuelleborn. *Zur Morphologie der Dirofilaria immitis Leydi* 1856. Centralbl. f. Bact. 1. Abt. Orig. 1912, vol. 65, n. 4-5. — J. Bauche e P. Bernard. *Note sur quelques Filarioses animales de l'Annam central*. Bull. Soc. Path. Exot. 1912, vol. 5, n. 8. — P. Chitale. *Observations on 300 cases of Guinea Worm*. Ind. Med. Gaz. 1912, vol. 47, n. 8. — W. Graam. *A report upon experiments made at Lagos to ascertain the possibility of killing Cyclops in the public wellings by heating the well water with steam from a portable steamboiler*. Report to the Secretary of

State for the Colonies. — **Lane.** *The prevention of Guinea Worm disease.* Ind. med. Gazette 1912, n. 7. — **Alcoock.** *Miscellaneous notes from the Entomological Departement.* Jl. London School of Tropical med. 1912, vol. 1. — **Foley.** *Etudes morphologiques sur les Microfilariaes à gaine.* (Mf. Bancrofti e Mf. Diurna). Observations faites chez les tirailleurs Sénégalais d'Algérie. Ann. Ins. Pasteur 1913, n. 1. — **G. C. Low.** *The life of Filarial Embryos outside the body.* Jl. Trop. Med. e Hyg. 1912, vol. 15, n. 22. — **Wurtz & Sorel.** *Note sur la durée de l'incubation du Vers de Guinée.* Rev. de Méd. et d'Hyg. Trop. 1912, vol. 9, n. 2. — **A. Breinl.** *On human Filariasis in Queensland and the Morphology of Microfilaria Bancrofti.* Australian Inst. of Trop. Med. Report for the year, 1911. — **Nyassaland protectorate.** Annual medical report on the health and sanitary condition for the year ended 31 th. March 1913. — **J. Salm.** *Un cas de Filariose observé dans les îles de la Sonde.* Le Caducée 1913, vol. 13, n. 15. — **P. Aubert & F. Heckenroth.** *Action de divers médicaments sur les Microfilaria perstans et diurna.* Bull. Soc. Path. Exot. 1913, vol. 6, n. 6. — **V. d. Ellen.** *Arsenpraeparate und Filarien.* Arch. f. Schiff's u. Trop. Hyg. 1913, vol. 17, n. 13. — **F. Bach.** *Ueber die « Microfilarienkulturen » von Wellman und Johns nebst Bemerkungen ueber die Messung der Microfilarien.* Centralbl. f. Bact. I. Abt. Orig. 1913, vol. 70, n. 1-2. — **H. Ziemann.** *Beitrag zur Lehre tropischer Gewebsentzündungen infolge von Filaria-infection.* Arch. f. Schiff's u. Trop. Hyg. 1913, vol. 17, n. 14. — **L. Kuelz & F. Bach.** *Beitrag zur Kenntnis von Onchocerca volvulus Leuck.* 1913. Centralbl. f. Bact. I. Abt. Orig. 1913, vol. 70, n. 5-6. — **A. Breinl.** *Investigation into the Morphology and life history of Onchocerca gibsoni.* Austr. Inst. Trop. Med. Rep. for the year 1913. — **Marotte & Morvan.** *L'éosinophilie dans la Filariose.* Compt. Rend. Soc. Biol. 1913, vol. 75, n. 29. — **Fuelleborn & Simon.** *Untersuchungen ueber das Vorkommen der Larven von Onchocerca volvulus in Lymphdruesen und in der Circulation.* Arch. f. Schiff's u. Trop. Hyg. 1913, vol. 17, n. 23. — **E. Rodenwaldt.** *Eine neue Microfilaria des Menschen.* Arch. f. Schiff u. Trop. Hyg. 1913, vol. 17, n. 23. — **E. Branch.** *Salvarsan in Filariasis.* Jl. Trop. Med. e Hyg. 1913, vol. 16, n. 23.

C) Bilharziosi (Schistosomiasi).

Definizione. — E' una malattia delle regioni tropicali e paratropicali, prodotta da un verme appartenente al gruppo dei *Trematodi*, che si localizza nell'apparato genito-urinario e nel retto, e che determina un gruppo di sintomi nel quale predomina la ematuria. Di esso si distinguono tre specie: *haematobium*, *mansoni* e *japonicum*, appartenenti al genere *schistosoma* o *bilharzia*.

Distribuzione geografica. — La malattia è stata da tempo osservata in Egitto (Ematuria dell'Egitto) e poi nella Siria, in Mesopotamia, al Madagascar, isole della Riunione, nelle Indie occidentali, nelle Indie inglesi, nella Cina e nel Giappone. Ma la miglior conoscenza della sindrome ha permesso di riconoscerla in altre regioni: Sud Africa, Tunisia, Algeria, Australia (Nelson), Sudan, Senegal e Guinea (Bonet e Roubaud), ecc. È soprattutto nella valle del Nilo che la malattia si incontra da antico tempo e dove assume una gravità e diffusione veramente notevoli. (Ruffer trovò di recente ova calcificate nelle mummie della XX Dinastia 1250-1200 a. C.).

Etiologia. — Il parassita è stato impropriamente chiamato col nome di *distoma haematobium*. La denominazione più corretta è quella di *schistosoma* o *bilharzia*. Appartiene all'ordine dei Trematodi, alla famiglia delle *schistosomidae* e si presenta come un verme cilindrico, lungo circa 10-15 mm., largo 0.4-0.5 mm., di colorito bianco latteo, con estremità appuntite ed il più spesso arrotondato su sè stesso (dove la forma cilindrica). Ad una delle estremità si notano due ventose una orale e l'altra ventrale separate tra loro da breve intervallo. Il corpo presenta al dorso numerose papille cilindriche, al ventre papille spinose piccolissime: qui si trova l'apertura sessuale che si interna nel corpo e rappresenta l'estremo anteriore del canale ginocoforo, il quale è così disposto da costituire una specie di doccia formantesi colle parti laterali della porzione dorsale del corpo allargate e ricurve in avanti sulla faccia addominale.

La femmina lunga 2 centimetri, larga 0.2, sottile, di colorito bianco nella metà anteriore e grigio nella metà posteriore, è di aspetto filamentoso e più lunga del maschio. Nella metà grigia si osserva una linea a zig-zag che non è altro che il tubo digerente ripieno di sangue digerito. Nel periodo della fecondazione la femmina penetra entro il canale ginocoforo del maschio e vi si chiude quasi completamente.

La *bilharziosi* o *schistosomiasi* come abbiamo già più addietro accennato è determinata da tre specie del genere *schistosoma* (o *bilharzia*): *haematobium*, *mansoni* e *japonicum*. Esse sono tra loro distinte per caratteri morfologici e sessuali e per il modo come si dispone lo sperone nell'uovo.

Lo *schistosoma mansoni* differirebbe: a) dall'*haematobium*: per avere i tubercoli cutanei meno appariscenti e per presentare una minore lunghezza; b) dal *japonicum*: per essere questo più corto, per essere la ventosa anteriore più piccola della centrale che è pedunculata, per non avere tubercoli cutanei e per essere le uova non opercolate e sprovviste di sperone.

Si deve assegnare ad ognuna di queste specie una speciale sintomatologia e distinguere tre forme cliniche e cioè una Bilharziosi vescicale, intestinale ed artero-venosa? La sindrome data delle due prime specie è, come vedremo, clinicamente identica: la prevalenza della sindrome intestinale (S. mansoni) alla vescicale (S. haematobium) nella prima non è costante ed è negata da più di un osservatore. Che le coppie risalgano verso le vene intestinali e



Fig. 62. — Bilharzia aematobia.

qui si soffermino a preferenza che nelle vene vescicali, non è spiegabile con caratteristiche morfologiche o biologiche del parassita. Si è ammesso un particolare « *tattismo* » del quale non si è data alcuna spiegazione. Quanto poi alla differenza delle uova nelle due specie *haematobium* e *mansoni*, l'essere cioè nel primo lo sperone terminale e laterale nel secondo, essa non è ammessa dal Loos che è il più competente in materia. La ipotesi da lui enunciata che lo sperone laterale sia indice e caratteristica di uova infconde è generalmente accolta. Queste uova furono trovate in Egitto in uno stesso soggetto epperiò in luogo di complicare la situazione ammettendo una doppia infezione, è meglio accogliere la dottrina di Loos che ha anche base nella sindrome clinica. In realtà questa è identica nel suo insieme per le due specie di *schistosoma* presunte diverse. In uno stesso individuo, in Egitto, si può trovare: ematuria, dissenteria emorragica, metrite e vaginite (e conseguentemente cistiti, colenterite, polipi, fibroadenomi, ecc.) ed epatite. L'essere in taluni prevalente la lesione vescicale, in altri la intestinale deve o può dipendere da particolari condizioni dell'individuo colpito.

Che però lo *schistosoma japonicum* differisca realmente dalle specie precedenti non v'è dubbio, come non è dubbio che la localizzazione delle uova sia prevalente, come per lo *S. mansoni*, nell'intestino e nel fegato. Ma questa eccezionalmente si può avere anche per la *Bilharzia haematobia*, epperiò una rigorosa differenziazione clinica delle tre forme, non ci sembra possibile. Il concetto unicista di Loos dal punto di vista etilogico sembra avere il suo riscontro nella identità della sindrome clinica. Nella *schistosomiasi japonica* realmente vi è una costante localizzazione arterio-venosa del parassita che giustifica la creazione di una varietà che ha il suo appoggio, come vedemmo, in differenze morfologiche del parassita e dell'uovo ed in talune particolarità del quadro clinico.

Sede. — Nell'organismo umano il parassita giace nella vena porta e nelle vene intestinali e vescicali che vi affluiscono (sede intra ed extra epatica).

Per metterlo in evidenza nel sangue portale o nel tessuto epatico si consiglia di procedere nel modo seguente. Si apre il vaso portale e si lascia fluire il sangue. Indi si sprema il fegato ed il sangue residuo che scola dal vaso viene raccolto in una piccola bacinella di vetro dove si aggiunge della soluzione fisiologica nella proporzione da 12 ad 1 del volume del sangue raccolto. Si lascia riposare la miscela per un po' di tempo e poi si versa lentamente il liquido fino a che non ne rimane che un lieve strato: su esso si vedranno i maschi (fondo cupo) e le femmine (fondo chiaro) Disgregando pezzetti di fegato e premendoli si possono ottenere vermi in maggior numero che dal sangue. Nel fegato arrivano le forme giovani, egualmente nella porta dove le copie in copulazione arrivano assai di rado.

Nelle vene dell'intestino tributarie della porta ed in quelle della

vescica (e sue escrescenze morbose) e del basso intestino si riscontrano in gran numero le copie copulate e queste si presentano colle femmine ripiene di ova mature. Ciò si constata spesso anche nelle vene degli altri organi del bacino, e più precisamente in quelle della sottomucosa rettale. In questi organi (vescica, retto) le femmine depongono le uova, le quali presentano forma affusata, regolare e misurano da millimetri 0.03-0.08. In esse si va sviluppando l'embrione e così aumentano di lunghezza e di spessore. Il colorito dell'involucro è giallognolo. All'estremo posteriore si trova un uncino che alle volte è situato invece un po' lateralmente. Siccome questo reperto è frequente nelle uova che si incontrano nelle feci ed è invece molto raro in quelle che si osservano nelle urine, così si dubitò che si potesse trattare di due specie diverse di parassiti. Ma contro questa veduta, come già scrivemmo, si elevò Loos e la sua negativa ebbe l'appoggio di ricerche recentissime. Si ritiene dai più che siano uova di femmine non ancora copulate e questa opinione è stata di recente confermata da Peake, il quale ha trovato che le uova fecondate hanno doppio contorno, mentre ciò non si verifica nelle uova sterili.

Negli organi dove sono deposte, le uova per azione meccanica penetrano nei tessuti e per mezzo dello sperone vi si fissano determinando così lesioni locali di natura infiammatoria e favorendo processi neofornativi. Esse possono poi giungere fino alla superficie della vescica, del retto o della vagina ed essere così eliminate. Non è inverosimile che esse possano passare dalla circolazione portale a quella epatica e di qui nei vasi biliari.

Nelle uova fecondate si va sviluppando l'*embrione* o *miracidio* che provveduto com'è di cilia

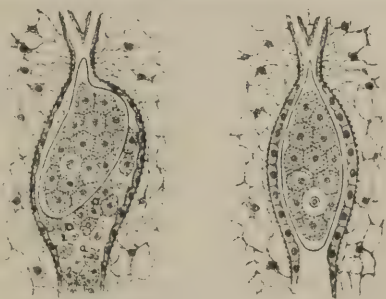


Fig. 63. — Uova di Bilharzia.



Fig. 64. — Miracidio (embrione della Bilharzia).

nuota con molta vivacità nell'acqua, dove si schiude in un tempo più o meno breve a seconda della stagione (rapidamente in quella calda).

Nelle uova fecondate tolte dall'urina dopo 12-20 ore e poste nell'acqua pura alla temperatura di 20-25 C. il miracidio si sviluppa in meno di un'ora: se tenute nell'urina un tempo maggiore, lo sviluppo non si verifica. Ugualmente se poste nella sabbia umida, ma nell'acqua che circonda il piccolo letto di sabbia invece lo sviluppo si osserva ed abbastanza rapido.

Tanto le uova come i miracidi non resistono all'essiccamento (Conor).

I miracidi resistono bene in vita fino a 41 grado di temperatura; a 45 muoiono in pochi minuti. (La presenza di sorgenti terminali facilita in Tunisia la diffusione della Bilharziosi (Conor)).

Se nell'acqua che li contiene si aggiungono alcune gocce di siero di sangue di cane il liquido albuminoso forma, man mano che l'acqua evapora, alla superficie uno strato sottile semisolido. Tutti i miracidi vi si dirigono e vi penetrano coll'estremità anteriore. Dopo breve tempo le cilia più non si muovono. Lo stesso si ottiene se all'acqua si aggiunge urina sanguinolenta.

Infezione umana. — Si sono emesse due ipotesi: 1°) il miracidio penetra nel corpo di un animale (quale?) e da questo nell'uomo (per qual via?); 2°) il miracidio passa direttamente dall'uomo all'uomo: o per via orale, o per via della cute, o per la mucosa nasale.

Rispetto alla prima ipotesi è noto che per altri Trematodi il miracidio in un animale acquatico si trasforma in una sporociste dalla quale si genererebbero delle redie o schistosomi immaturi che, messi in libertà, passano in un secondo ospite e qui si tramutano in larve che ingerite dall'animale (insieme all'ospite) raggiungono poi la forma dello stato adulto. Ma venne fatto rilevare che nell'Egitto, dove la malattia è assai frequente, si sarebbe dovuto facilmente trovare l'ospite intermedio, il che non fu, almeno fino ad oggi.

Riguardo alla seconda, si può escludere anzitutto la penetrazione del parassita nel tubo digerente per *via boccale* perchè l'acido cloridrico all'1 per 1000 uccide il miracidio in un minuto; in soluzione all'1 per 2000 in tre. Quanto poi alla penetrazione per *via cutanea* essa è resa plausibile dai seguenti dati: 1°) in alcune regioni del Sud Africa la malattia si sviluppa solo in soggetti che prendono bagni; 2°) in Egitto, nei distretti dove l'infezione è molto diffusa, sono maggiormente colpiti uomini e donne che attendono ai lavori campestri, appartenenti alla classe più povera; sono pure colpiti soltanto gli uomini della classe meno povera che attendono al lavoro dei campi, mentre non lo sono le donne che non vi attendono; sono rarissimi i colpiti nella classe ricca ed in questo caso si tratta di individui che attendono e compiono lavori campestri; 3°) è generale la credenza nei Zulù che la malattia penetri nel corpo (ano, uretra, vulva) coi bagni, tanto che si usa proteggere l'apertura uretrale ed anale con fasciature; 4°) la bilharziosi nel Giappone è preceduta da urticaria o da dermatite.

Questa dottrina della infezione per via cutanea è stata dimostrata da Miyagawa per la *schistosomiasi japonica*. Egli ha osservato nella cute un organismo a forma ellittica, piatto, con doppio contorno e provveduto da brevi cilia con bocca appena visibile e ventosa ventrale rudimentale e con modalità del tubo digerente tali da farlo differenziare dal miracidio e da fargli pensare che esso provenga dallo sviluppo del mi-

racidio stesso in un ospite intermedio. Quest'organismo penetra nei follicoli dei peli, attraversa le vie linfatiche, giunge al dotto toracico e di qui nella circolazione venosa. Tsuchya ha confermato che la via cutanea è quella prescelta dal parassita per infettare il corpo umano, e crede che vi debba essere un ospite intermedio per lo sviluppo del miracidio.

Fergusson e Davy hanno additato la *mucosa nasale* come via d'ingresso del verme, ma senza ampio corredo di prove.

Trasmissione sperimentale negli animali. — Bour ha tentato di infettare per via endovenosa, endoperitoneale, cutanea e attraverso il pene, le scimmie, i conigli e i cani, ma con risultato negativo. Anche Bonet e Roubaud hanno fatto simili esperienze con scimmie, topi, sorci, polli e senza alcun risultato. In Giappone sono riusciti ad ottenere l'infezione sperimentale per via cutanea nelle vitelle e nei gatti.

Cause predisponenti. — La malattia colpisce bambini, giovani, adulti e vecchi, maschi e femmine. Però le donne sono meno frequentemente colpite degli uomini. Quanto alle professioni, in Egitto la malattia si osserva nei lavoratori della terra.

Anatomia patologica. — La sede del verme è nel territorio della vena porta. Tutti gli organi i cui vasi comunicano con essa ne possono essere invasi poichè non avendo valvole, non ne ostacola il cammino contro corrente. Epper ciò il parassita può risalire nella *mesenterica inferiore* e di qua alle vene rettali dalle quali può passare alle emorroidarie medie ed inferiori, e poi coll'intermediario del plesso del Santorini alle pudende interne ed alle vene vescicali; esso d'ordinario non si trova nella porta che in fase di sviluppo; nelle vene del retto o della vescica invece in fase di accoppiamento, e l'utero della femmina è sempre riempito di uova che saranno poi eliminate attraverso la mucosa vescicale e rettale.

La sede delle lesioni anatomiche è negli organi del piccolo bacino, cioè le vie genito-urinarie ed il retto; ma furono trovate anche lesioni nel fegato (cirrosi ipertrofica: Swiymmers) nella milza, nel pancreas, nel polmone, nella gamba (Kartulis).

Le lesioni stesse sono di natura differente:

1°) *polipose*: le uova del parassita si localizzano nei vasi della sotto mucosa vescicale e rettale, rendono difficile il circolo e provocano la formazione di intumescenze che protrudono nella cavità vescicale e rettale. Talvolta presentano l'aspetto di polipi per essere provviste di peduncolo. Sono costituite dalla sottomucosa che è gremita d'uova. Nella vescica possono incrostarsi di sali di calce o di sali urici ed ingrossare così da riempirne quasi la cavità, sino al punto da determinare stenosi dell'uretere e provocare idronefrosi. Sono molli, ricche di sali e sanguinano facilmente;

2°) *ulcerative*: in quei casi nei quali si ha vero e proprio arresto

del sangue in un vaso terminale interviene necrosi da anemia; ciò si incontra più facilmente nella vescica;

3°) *neoplastiche*: nella vescica e nel retto di individui colpiti da *bilharziosi* si sono osservati: a) *fibroadenomi* (retto); b) *cancro* (della vescica: Harrison, Albarrant e Bernard). Entro questi tumori furono trovate numerose uova. Si pensa che la irritazione da queste prodotta possa avere provocato una neoformazione epiteliale.

4°) *connettivali* (fegato). Nel fegato può avvenire la fuoriescita di uova e nei punti dove queste si depositano, determinarsi un lento processo di epatite interstiziale a focolai (*cirrosi bilharzica*). Swymmers ha particolarmente descritto questo processo che non è in fondo che costituito da isole di cirrosi entro le quali si trovano uova di *Bilharzia* od i loro residui.

Il parassita venne trovato anche nella prostata, nelle vescichette seminali e nei loro dotti (Lortet e Vialleson), nell'uretra (dove fistole uretrali). Come già fu detto si trova nel retto (Kartulis), nei ganglii mesenterici (Zancarol e Damaschino), nei polmoni (Coupland), nel ventricolo sinistro (Griesinger), nella milza e nei reni (Guillemard), nei ganglii linfatici e nella pelle (Sharkey). Esso può emigrare nella circolazione generale a mezzo dei rapporti delle vene del piccolo bacino colla ipogastrica e di questa colla cava ascendente.

Sindrome clinica. — Varia a seconda della sede del parassita. Se in vescica esso determina ematuria; se nel retto, dissenteria; se nell'utero o nella vagina, metrite e vaginite.

A) EMATURIA. — La durata di incubazione della *bilharzia* nella vescica è assai variabile: certo può durare parecchi mesi (da uno a nove: Guillemard). I sintomi con cui si traduce la lesione vescicale sono la *pollakiuria* ed il *dolore*: le minzioni riescono dolorose, ma sulle prime le urine chiare lasciano depositare fiocchi che dopo un certo tempo divengono leggermente rosei. Poi i sintomi prendono un più deciso risalto. Anzitutto appare il dolore a sede lombare o perineale a seconda della sede del parassita. Nel primo caso quando si eliminano grumi o coaguli di sangue provenienti dall'emorragia provocata dal verme si possono avere delle coliche lombari. Nel secondo, il dolore si fa sentire alla regione ipogastrica o perineale a seconda che la lesione provocata dal parassita ha sede nella vescica o nel collo di questa. In quest'ultimo caso il malato avverte una molesta sensazione di bruciore che accompagna la minzione che diviene specialmente dolorosa quando la malattia ha interessato la prostata. Il dolore può manifestarsi con vere crisi parossistiche, le quali sono spesso provocate dal camminare, dal saltare, dallo sforzo improvviso per sollevare qualche peso.

La quantità di sangue eliminato varia col periodo della malattia e colla entità della lesione e la sua sede. Rispetto a quest'ultima si può

affermare che quando l'ematuria proviene dal rene dura poco tempo, ma è frequente; quando proviene dalla vescica dura più a lungo ed il sangue non è eliminato puro. In entrambi i casi, di solito, la quantità perduta non è molto abbondante. Quando invece lo è eccezionalmente allora si emettono dei grumi dalla cui lunghezza e forma v'è chi ha creduto di poter rilevare la sede di origine dell'ematuria. Solo questo si può affermare con sicurezza: che i grossi coaguli di sangue sono quasi sempre di origine vescicale. L'ematuria può, come il dolore, essere parossistica e provocata dalle stesse cause meccaniche che eccitano la comparsa di quello.

La minzione è dolorosa quando la malattia è nella vescica e segnatamente se risiede al collo vescicale od alla prostata. Alle volte può aversi spasmo del collo e stranguria. Le urine sono chiare in principio con piccoli fiocchi mucosi, poi ematuriche; a queste può seguire vera e propria cistite purulenta.

Per riconoscere la sede dell'ematuria si fa mingere il malato in tre vasi: nel primo si fa cadere il primo getto dell'urina, nel secondo la massa principale dell'urina, nel terzo l'ultima urina che raccoglie i residui del basso fondo della vescica. Quando il sangue è nell'urina del primo vaso soltanto si deve pensare alla ematuria uretrale; se nel terzo vescicale; se in tutti e tre renale. Però questa regola soffre eccezioni.

All'esame microscopico oltre gli elementi morfologici del catarro vescicale si troveranno grumi con leucociti e globuli rossi e dentro di essi le uova di *bilharzia* che si riconoscono per una specie di sperone che presentano alla loro estremità terminale (o laterale) e per il colorito biancastro.

Le crisi di ematuria nel primo periodo della malattia avvengono a lunghi intervalli, poi questi si avvicinano sempre più e le crisi si fanno gravi: compare poi cistite purulenta e la malattia presenta complicazioni. Le più frequenti sono: a) la *litiasi*; b) le *emorroidi*; c) le *infezioni settiche*: cistite purulenta, con fistole sopra-pubiche, vescico-rettali, perineali, ecc., oppure, in via ascendente, delle pielo-nefriti, albuminuria (uremia consecutiva); d) le *idronefrosi*: per stenosi inferiore dell'uretere; e) le *embolie verminose*: sono dei piccoli cumuli d'ova che sono trasportate dalla corrente sanguigna e si fissano nei vari organi. Quando sono infetti possono provocare epatiti od ascessi (ascesso epatico e del polmone!).

Diagnosi differenziale. — Nei paesi tropicali la malattia può scambiarsi: 1°) colla *ematochiluria*: in questa insieme al sangue v'è chiluria, essa è determinata dalla filaria che vi si può trovare secondo una tecnica già descritta; 2°) coll'*ematuria neoplastica*: vi è tumore e dolore, l'ematuria è abbondante, l'urina non contiene uova; 3°) coll'*ematuria tubercolare*: senza dolore, con febbre etica essa cede poi per dar posto alla piuria. Le emorragie da *eustrongilus gigas* e da *pentastoma denticulatus* sono assai rare.

B) DISSENTERIA. — Essa riproduce il quadro della comune dissenteria: cioè premiti dolorosi accessionali con eliminazione di muco sanguinolento, nel quale l'esame microscopico fa rilevare la presenza di uova di *bilharzia*. Sulla mucosa rettale possono essere presenti delle ulcerazioni superficiali, oppure polipi aventi la struttura di un adenoma. La malattia in principio decorre con febbre e tumefazione del fegato e della milza.

Anche questa specie di dissenteria può complicarsi con endoflebite e trombosi portale, itterizia, ascesso epatico e questo in primo tempo presentare delle pseudocoliche.

(Per ricercare le uova nelle feci si procede nel modo seguente: si fa una miscela a parti uguali di HCl ed etere 15,0 %, si aggiungono le feci e dopo si centrifuga: le uova si rendono evidenti nel sedimento così ottenuto).

C) VAGINITE E METRITE. — Le donne presentano tutti i segni di una vaginite e metrite ordinaria, con perdite di sangue nel quale è dato di trovare le uova del parassita.

Nella Schistosomiasi giapponese oltre alla sindrome intestinale (dissenteria o diarrea) si osservano sintomi speciali. Anzitutto essa è quasi sempre preceduta da urticaria febbrile e spesso accompagnata da epato-splenomegalia con ascite, o da splenomegalia soltanto, o da disordini cerebrali. L'eosinofilia non è fenomeno costante. La sindrome clinica quindi giustifica la creazione della varietà japonica della Schistosomiasi.

Prognosi. — Favorevole nei casi lievi e senza complicazioni: riservato nel caso opposto.

Profilassi. — Evitare di bere acqua dei fossi, o non filtrata e di mangiare legumi non lavati. Non prendere bagni in acque stagnanti.

E' assolutamente necessario evitare il contatto colle mani, feci od urine dei colpiti: queste ultime devono essere distrutte. Così si deve prescrivere ai colpiti che non urinino e facciano di corpo che in luoghi asciutti. (Tsuchyio nel Giappone consiglia anche di sorvegliare cani e gatti che pare siano serbatoi del parassita).

Terapia. — Si può tentare: 1°) una *cura medica*; sono stati usati: l'olio di terebentina, le capsule di olio etereo di felce maschio (una ogni due giorni), l'urotropina, il bleu di metilene (Le Dantec) nella dose di 0.30 gr. al giorno; il chinino a larga dose e di continuo; 2°) *cura chirurgica*: nei casi di pielite purulenta si fanno lavaggi antisettici; quando si hanno tumori si interviene con taglio della vescica e si fa il raschiamento della mucosa, ecc. Identico è il procedimento nella dissenteria rettale. Nella vaginite e nella metrite si fanno lavande con soluzione

di sublimato (1:5000), di nitrato d'argento (1:1000) o di acido borico (20:1000) o di permanganato (1:4000).

L'anemia si cura coi preparati arsenico-ferruginosi.

Le complicanze nel fegato: itterizia, congestione ed ascesso richiedono un trattamento adeguato.

BIBLIOGRAFIA RECENTE.

W. Nelson. *Notes on three cases of Bilharzia haematobia*. Australasian Med. Gaz. 1912, vol. 3^o, n. 1. — G. Bouet e E. Roubaud. *Bilharziose au Dahomey et en Haute Casamanca. Quelques observations biologiques sur le Miracidium Bilharzi*. Bull. Soc. Path. Exot. 1912, vol. 5, n. 1. — A. R. Ferguson. *The lesions of Bilharzial Disease*. Glasgow Med. Jl. 1913, vol. 28, n. 1. — Y. Miyagawa. *Beziehungen zwischen Schistosomiasis japonica und Dermatitis, unter Berücksichtigung der Methode der Auffindung von Parasiteneiern in den Faeces, und Beitrage zur Kenntnis des Schistosomum Infection*. Centralbl. f. Bact. 1. Abt. Orig. 1913, vol. 6^o, n. 3. — Y. Miyagawa. *On the nutrition of the eggs of Schistosomum japonicum and the changes which they undergo under the actions of various physical and chemical agents*. Sei-i-kawai Med. Jl. 1913, vol. 3^o, n. 2. — E. Peake. *Additional notes on the egg of Schistosomum japonicum*. China Med. Jl. 1912, vol. 26, n. 6. — A. Conor e Aproux. *La Bilharziose en Tunisie; le Foyer du Djerid*. Bull. Soc. Path. Exot. 1913, vol. 6, n. 4. — J. Kay. *On the development of the Bilharzia Embryo*. Transvaal Med. Jl. 1913, vol. 8, n. 8. — T. Odener. *Zum naturlichen System der eigenen Trematoden. V. Die Phylogenie des Bilharzia-Typus*. Zool. Anzeiger. 1912, vol. 41, n. 2. — E. F. Boub. *Notes sur la Bilharziose*. Bull. Soc. Méd. de 1911 e Maurice. 1913, vol. 31, n. 32. — Y. Miyagawa. *Ueber den wanderungsweg des Schistosomum japonicum von der Haut bis zum Pfortadersystem und ueber die koerperkonstitution der juengsten wuermer zur Zeit der Hautinvasion*. Centralbl. f. Bact. 1. Abt. Orig. 1912, vol. 66, n. 5-6. — Idem. *Ueber den wanderungsweg des Schistosomum japonicum durch Vermittlung des Lymphgefasssystems des wirtes*. — Ibid. 1913, vol. 68, n. 3. — Tsuchiya. *Clinical, Pathological, Anatomical, Pathogenic, Prophylactic and Therapeutic study of the Schistomiasis japonica*. Sei-i-Kwai Med. Jl. 1913, vol. 32, n. 8.

II. — Insetti.

I. — Pediculi - Sarcoptidi - Acari - Mosche.

4) PEDICULOSI. — Nelle regioni tropicali l'assoluta trascuranza di ogni precetto igienico facilita la presenza e moltiplicazione dei pidocchi. Tanto il *pediculus capitis* che il *vestimentorum* ed il *pubis* sono grandemente diffusi nelle varie classi della popolazione, anche in quelle, diremo così, più elevate.

La loro puntura determina dolore lieve e forte prurito e costringe a grattare la cute, alle volte sino a sangue. Ne segue una escoriazione, quindi un'infiltrazione batterica con formazione di pus e di croste (im-

petigo parassitaria). La irritazione cronica della cute conduce ad anormale pigmentazione di essa (*pityriasis nigra* di Williams o *melanoderma pediculis*).

Diagnosi. — E' resa facile dalla scoperta nelle vesti o sul corpo dei pidocchi. (Nel campo dei beduini a Tripoli i pidocchi sul corpo di un sudanese erano così fitti da dare le apparenze di una leucodermia a piccole chiazze!)

Cura. — Deve essere fatta con pennellazioni di acido fenico ad 1:40 — 1:80, o di petrolio, o di acido acetico (25 %). Per l'impetigine il bagno e le pomate con ammoniato di Hg.

Naturalmente i nativi si rifiutano a queste cure, e anche se le fanno ricadono facilmente infetti.

B) SCABBIA. — La malattia, data dal *Sarcoptes scabiei var. hominis*, è di una frequenza impressionante nelle popolazioni delle regioni tropicali e paratropicali. Essa ha sede principalmente in corrispondenza dei pudendi dai quali poi può, nelle persone sudicie, diffondersi a tutto il corpo. Il parassita scava solchi nella cute delle mani, dei cubiti, del collo e del tronco e determina prurito con eruzione di papule, che per il grattamento sanguinano e divengono papule-pustole.

La *diagnosi* viene suggerita dalla presenza di una eruzione polimorfa e di solchi entro i quali si trova l'acaro.

Ai Tropici la malattia si può confondere: 1°) col *craw-craw*, però in questo non si osservano pustole; 2°) colla *trichofitosi*, ma in questa si possono mettere in evidenza i funghi patogeni.

La *cura* (Helmerich) viene fatta col bagno solforoso o colla pomata di zolfo (10 — 20 %) previa frizione al sapone molle di potassa (20 minuti) o coll'unguento al fegato di zolfo Bassi, col balsamo al naftol B (Vedi per più ampi particolari i Trattati di Dermatologia).

C) DERMATITE DA ACARI. — **DERMATITE DA CANNA.** — È una dermatite che si osserva in coloro che maneggiano le canne (*arundo donax*) che servono a vari scopi (pareti di mura, sostegno della vite, ecc.).

Venne osservata in Francia, in Grecia ed in Italia ed è qui che per opera principalmente di Cannarsa, Sfameni e Timpano è stata fatta conoscere.

Da noi primo ad osservarla fu Minà-Palumbo di Palermo che la ritenne una erisipela prodotta dall'umore rossastro che fuoriesce da una cocciniglia (*aclerda berleisi*) che si trova nelle canne.

Etiologia. — La malattia è stata osservata in coloro che lavorano la canna e ritenuta prodotta da una polvere nera finissima che si solleva da essa come nero fumo e che è fortemente amara. Questa si forma nelle canne che sono rimaste più mesi ammucchiate in notevole quantità all'aperto, esposte all'acqua ed all'umidità delle terre palustri. E si forma non

dalle foglie esterne alla periferia del buggio (ammassamento delle canne) ma in quelle degli strati medi e centrali (Sfameni). Secondo Sfameni *le canne situate nel centro della grande catasta vengono per il peso delle soprastanti, strettamente addossate le une alle altre e per effetto del calore che irradia il terreno umido durante i primi mesi estivi, debbono, senza dubbio trovarsi in un ambiente abbastanza umido e caldo ad un tempo, la quale circostanza fa sì che le foglie e le guaine subiscano un processo di macerazione e dissoluzione dando luogo allo sviluppo di una grande quantità di muffe e che non possono passare inosservate a chi ha visto nei mesi di luglio ed agosto rimuovere qualcuno di tali ammassi di canne.* La polvere nera è il prodotto delle foglie in macerazione. È in questa polvere che si sono trovate: una cocciniglia (*acledra berlesie*), un acaro (*leptus autumnalis*), degli ifomiceti (*dendrodochium*, *spirotrichum*) dei quali fu discusso il rapporto colla genesi della dermatite. Timpano darebbe importanza agli ifomiceti. Sfameni ritiene vi abbia una parte preponderante se non essenziale, l'anafilassi. La questione è subjudice, ma dal considerare che il quadro clinico riproduce quello dato da altri acari noi abbiamo creduto, temporaneamente, di ascrivere all'acaro (*leptus autumn.*) la genesi del quadro in discorso.

Sindrome. — Essa è rappresentata da questi sintomi: 1° *rossore intenso, erisipelaceo*, e gonfiore molesto della cute della faccia, con prurito e dolore. Alle volte vi è contemporanea irritazione della congiuntiva, lagrimazione e fotofobia. Altre volte il rossore oltre al dorso delle mani si osserva al collo ed agli organi genitali esterni; 2° *febbre* ora più, ora meno intensa che dura un breve periodo di tempo da 2, 3 a 5 giorni. Presenta tipo continuo-remittente ed ha una elevazione massima di 39-39.5; 3° *cefalea* frontale non molto marcata.

All'esame della cute appaiono i segni di un rossore erisipelaceo che poi si va lentamente dileguando col cadere della febbre. In posto si determina una desquamazione più o meno abbondante. Solo in via eccezionale fu osservata albuminuria (Timpano).

Durata. — La malattia può durare da 4 fino a 7-8 giorni a secondo della estensione della dermatite.

Prognosi. — Favorevole.

Terapia. — Riposo in letto. Applicazioni locali di sostanze antisetiche in soluzione (Hg. Cl., acido salicilico) e dieta latte. Consigliabile la pomata d'ittio.

BIBLIOGRAFIA.

S. Cannarsa. *Sopra una rara forma di Dermatosi probabilmente parassitaria* (Monatshefte f. prak. Dermat. Bd. XXVI, 1898). — **A. Aravandinos.** *Su di una dermatite da canna che si osserva in Grecia* (Malaria e malattie dei paesi caldi, anno III, n. 5-6). — **A. Sfameni.** *Sulla etiologia della Dermatite da canna* (Ibid.

anno IV, fasc. 4^o, 1913). — **A. Sfamini.** Ibid., fasc. 9^o. (Atti della IV^a Riunione della Soc. ital. di patologia esotica, 1914, pag. 167). — **P. Timpano.** *A proposito della Dermatite da canna* (Malaria e malattie dei paesi caldi, anno IV, fasc. 3^o, 1913). — **A. Sergi.** *Dermatite e febbre da canna* (Ibidem, anno III, 1912, fasc. IX-X). — **Thibierge.** *Eruptions des ouvriers en canne* (Pratique Dermatologique, vol. II, p. 448).

D) DERMATITE DA GRANO. DERMATITE DELLE FAVE SECCHIE. — Il *pediculoides ventricosus* determina una dermatite nota col nome di dermatite da grano, dermatite da fave secche.

Frequente nell'Africa del Nord, nell'India ed in Europa (Italia, Germania, Austria, Francia) di recente venne trovata anche in America. Essa è caratterizzata da eruzione papuloide vescicolosa e da urticaria alla faccia, collo, petto, braccia e spalla di coloro che maneggiano il grano e l'orzo e le fave che sono invase dal parassita. L'affezione oltre ai sintomi locali, nei quali emerge un *fortissimo prurito* che spinge a grattare furiosamente epperò a produrre escoriazioni cutanee, croste, può anche presentare fenomeni generali. Alcuni hanno messo in rilievo una minuscola elevazione febbrile della temperatura ed una lieve albuminuria. In genere sono disturbi di breve durata: da pochi giorni ad una settimana. Sono presenti nelle parti scoperte. Secondo Philipson l'acaro inoculerebbe un veleno a mezzo della puntura; secondo altri sarebbe la polvere imbevuta del secreto del parassita. La questione è ancora subjudice. La cura deve essere fatta con soluzioni disinfettanti: acido fenico ed acido acetico in soluzione diluita (1:40-1:25).

(Le dermatiti da canna e da acaro delle fave secche sono, in Sicilia e Calabria, più frequenti che non si creda. Nell'estate 1914 si verificarono molti esempi di dermatiti da acaro delle fave secche, promosso dal commercio esteso che si fece di questo cereale e promosso dallo scoppio della guerra tra le nazioni centrali d'Europa).

BIBLIOGRAFIA.

S. Sberna. *Dermatite accidentale professionale dei mugnai ecc.* (Ramazzini (Giorn. Ital. di Medicina Sociale. Anno III, fasc. 3-4, 1909). — **Maerl.** *Dermatite pruriginosa da acaro delle fave secche* (Malaria e mal. dei paesi caldi, 1914, fasc. 5-6). — **Philipson.** *Attorno alla Dermatosi pruriginosa prodotta dall'acaro delle fave secche* (Rivista Sanit. Siciliana. Anno II, n. 18). — **Mannino.** *Sulla pretesa comparsa in Palermo di una Dermat. pruriginosa ecc.* (Ibidem, n. 20). — **Ferrara.** *Ibidem*, n. 24 — **Stancanelli.** *Ibidem.* Anno III, n. 1).

Miiasi.

Definizione. — E' una malattia prodotta da larve di Estridi o di Muscidi penetrate sotto la cute o nelle mucose.

Si è perciò distinta una *miiasi cutanea* ed una *miiasi delle mucose* (Le Dantec).

Distribuzione geografica. — E' presente nelle regioni tropicali di Asia, Africa ed America e nelle paratropicali o calde dell'Europa (Bacino mediterraneo).

Etiologia. — Come sopra è stato accennato si tratta di insetti che molestano l'uomo. In America è la larva della *cordylobia antropophaga*: in Africa è quella della *dermatobia cyaniventris*. Sono anche state trovate quelle della *lucilia hominivorax*, dell' *hypoderma bovis*, *oestrus ovis*, *musca ovis* (Italia) e di altre. Si è anche per questo diverso agente provocatore distinta una *miiasi*: *americana*, *africana*, *asiatica* ed *europea*.



Fig. 65. — *Lucilia hominivorax*.

Sindrome. — La larva della *dermatobia cyaniventris* penetra sotto la cute delle natiche o delle cosce (negli Europei) o nell'avambraccio o nell'ascella (nativi). Nel punto di penetrazione determina la formazione di un foruncolo grossetto, poco duro, di colorito rosso-cupo che sfuma nei tessuti vicini che appaiono pure leggermente tumefatti. Esaminando da vicino la lesione si può riconoscere nel centro una minuscola apertura dove alle volte sì ed alle volte no, è dato di vedere l'estremità della larva. Se questa non viene subito levata può scavare cunicoli sotto la cute. (Ciò specialmente in Africa: *tumbu-fly disease*). Nella forma che è stata osservata in America (*cordylobia antropophaga*) in

corrispondenza del punto centrale del foruncolo si vede talvolta della sostanza scura che non è altro che escremento della larva. Alle volte essa penetra del tutto e non è più visibile. Nella forma che fu osservata in Asia (*sarcophaga ruficornis*) si hanno identiche lesioni. In tutte si nota dolore e prurito. Questo induce a grattare ed a determinare una dermatite secondaria. Da noi in un caso illustrato da Condorelli la lesione cutanea era rappresentata da un foruncolo che finì con supurazione e liberazione della larva.

Miiasi delle mucose. — In Italia sono stati illustrati esempi di miiasi: 1°) *oculare*: da Lacava; 2°) *auricolare*: da



Fig. 66. — Larva di *Cordylobia*.



Fig. 67. — Larva di *Chrysomya macellaria*.

Condorelli, Francaviglia, Mattioli, Berretta ed altri.

Non si è determinata presso di noi nella forma oculare la specie di mosca generatrice della lesione: in quella auricolare il Condorelli ha messo in chiaro che si è trattato di larve di *oestrus ovis*, di *sarcophaga magnifica* (Biasoli) e di *sarcophaga carnaria* (Condorelli).

Terapia. — Estrarre la larva o con pinze o con incisioni. Se è penetrata, fare iniezioni locali di benzene (Salanoue Irpin) o di cloroformio (Hutchins).

BIBLIOGRAFIA.

F. Lacava. *Un caso di miiasi oculare.* Malaria e malattie dei paesi caldi, anno IV, 1912. — **Franca viglia, Condorelli,** *Myiasis auricolare da sarcophago carnaria.* Acc. Gioenia di Scienze Nat. Catania, 1913, fasc. 28, sez. 2, nov. — **Idem.** *Larva di oestrus ovis L. etc.* Ibid. fasc. 31, sez. 2, maggio 1994. — **Idem.** *Altri casi di myiasis nell'uomo per larva cuticolare di Hypod. bovis.* Policlinico, sez. prat. 1912. — **M. Wohl.** *Myiasis or Fly larvae as parasite of man* (New York Med. Jl., 1913. Vol. 98, n. 21). — **J. Knab.** *The life hystory of Dermal. hominis* (Amer. Jl. of Trop. Dis. and Pres. med. 1913. Vol. 1, n. 6).

III.

MALATTIE TROPICALI:

da avitaminosi e da agenti chimici e fisici

Beriberi.

(*Polinevrite endemica* — *Nevrite molteplice endemica* — *Asma idropico* — *Mielopatia tropica* — *Kakkè* — *Hinchazon de los Negros y Chinos* — *Peruciras*, ecc.).

Definizione. — È una malattia ad andamento subacuto o cronico, assai di rado acuto, caratterizzata dalla flogosi del vago, dei nervi periferici e più particolarmente di quelli degli arti inferiori, con lesioni consecutive della sensibilità e del trofismo, cui si associano dispepsia gastro-intestinale, aritmie ed in taluni esempi anche edema diffuso.

Storia e diffusione geografica. — La malattia è nota nel Giappone dai più antichi tempi. Devesi a Bontius, nel 1758-59 la prima descrizione clinica di essa col nome di beriberi. Nel 1808 Rogers prima e Davy poi la osservarono a Ceylon. Carter (1847), Fayrer (1873), Wernich (1877), Kinsey (1886) contribuirono allo studio dei sintomi della malattia. In questi ultimi trent'anni la letteratura della forma morbosa si è grandemente arricchita di lavori specie nel campo della etiologia.

I centri endemici della malattia sono : il Giappone, la China, le isole Filippine, l'Indo-china, Giava e la Malesia. In tempi non molto remoti se ne scopersero focolai in altre regioni tropicali: Brasile, Nossibé, Zanzibar, Isole della Riunione, Senegal, Congo, Colonia del Capo, Angola, Costa d'Oro.

Casi sporadici e circoscritte epidemie furono osservate in alcune nazioni europee (Inghilterra), negli Stati Uniti e nel Canada (Castellani).

Etiologia. — Un tempo si ritenne che la causa della malattia risiedesse nella malaria o nell'anchilostomiasi (Walker). Dimostrata facilmente erronea la ipotesi in discorso, si pensò ad una causa batterica o protozoica; furono additati bacilli (Ogata), cocci (Pereira, Foy, ecc.), protozoi (Grogner, Faiardo).

Ma le più ampie ed accurate ricerche fatte su questo campo (Herzog, Salanoue, Tzuzuki, Baelz e Scheube, Hunter, Koch, Fraser ed altri studiosi), dimostrarono l'assenza di germi specifici tanto nel sangue che nei tessuti dei malati di beriberi. Ugualmente cadde la ipotesi della origine tossi-infettiva della malattia (Wright, Manson) ed oggi domina, incontrastata, la dottrina della sua origine alimentare.

Sono prove dimostrative le seguenti: 1°) a bordo delle navi di emigrazione nel Giappone il beriberi colpisce gli individui a razione indigena,

mentre rispetta quelli a razione europea: la razione indigena (nei navigli giapponesi od indiani) è fatta di riso e di pesce salato; 2°) la modificazione del regime alimentare preserva dal beriberi: si vide realmente sparire in tal modo la malattia dai navigli che trasportano gli emigranti. Nei marinai giapponesi ed olandesi (Indie Neerl.) il beriberi è ridotto al *minimum* di frequenza.

Nella razione indigena due alimenti furono presi di mira per valutarne l'importanza causale: 1°) il *pesce salato*, ma si vide che esso non ha alcuna influenza sullo sviluppo della malattia; 2°) il *riso bianco decorticato*. Dobbiamo ad Eijkman, medico olandese, due serie di indagini: l'una fatta sui carcerati delle prigioni di Giava dove constatò che quelli nutriti con riso decorticato venivano colpiti da beriberi nella proporzione del 28,4 per %, mentre quelli che facevano uso di riso non decorticato si ammalavano nelle proporzioni di 0,1 %; l'altra sui polli, taluni nutrendo con riso decorticato e tali altri non decorticato: nei primi vide apparire una tipica polinevrite.

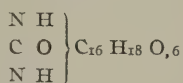
Gli studi intorno a questo difficile argomento si sono accresciuti in maniera considerevole e si sono espresse differenti vedute.

Dopo Eijkman, le ricerche sulle proprietà morbigene (*sito-toxismus*) del riso decorticato furono proseguite da altri. Gelpke ritenne che fosse in causa la cattiva qualità del riso (stantio, o male raccolto, o male preparato). Un'opinione affine espresse Yamagiwa. Braddon invece sostenne con vigore l'ipotesi che il riso fosse veicolo di un veleno, prodotto specifico di un germe che opera sul riso stesso ma che però non viene ingerito.

Però in seguito apparve più ragionevole la ipotesi che nel riso decorticato vi fosse deficienza di composti azotati. Fraser e Stanton mostrarono che coll'uso del riso bruno i *coolies* non presentavano il beriberi; mentre invece ne cadevano colpiti quelli che mangiavano il riso bianco brillantato (Vordermann, Fletcher). Si ammisero quindi proprietà protettive nella buccia, e Funk fu il primo a compiere delle ricerche che hanno condotto a scoperte di grande importanza. Egli pure mette il beriberi in quel gruppo di malattie che furono considerate, un tempo, malattie da intossicazione, e che ora, invece, vanno più giustamente ritenute come il prodotto della *manca*za di *elementi sostanziali dell'alimento*. Sono affezioni, essenzialmente caratterizzate da gravi sintomi nervosi, da denutrizione notevole e da stato cachettico (rachitide, scorbut, beriberi ecc.). Funk dopo avere confermato la esistenza di sostanze protettive negli alimenti ha diretto le indagini chimiche sulla buccia di riso e scoperto che la sostanza protettiva che si può cavare da essa è una base azotata non legata in forma aminica e priva di fosforo. La sostanza in discorso, o *vitamina* della buccia del riso, ha potere curativo nel beriberi (*antiberiberina*). Non è quindi necessario aggiungere nella dieta, sostanze con Ph come ritenne Schaumann, il quale pure estrasse, come Funk,

dalla buccia del riso una sostanza cristallina che dimostrò azione curativa sia per iniezione che per la via boccale, nei polli resi sperimentalmente malati di polinevrite con riso decorticato. Però egli isolò anche una sostanza tossica che con probabilità ritiene sia colina. Schaumann sostenne che la sostanza di natura azotata agisca solo indirettamente, ma che altre ve ne siano cui compete valore curativo: queste conterrebbero Ph che egli riguarda indispensabile elemento per la cura; la prima sarebbe *attivatrice* ed agirebbe come un catalizzatore. Eijkman ha strenuamente combattuta questa affermazione che giudicò erronea. Terunghi riescì a dimostrare che vi sono sostanze capaci di azione difensiva, pur non contenendo Ph.

Funk ha potuto, come scrivemmo, ottenere dalla buccia una *vitamina* che appartiene al gruppo pirimidinico e che ha la seguente formula:



Essa è solubile in acqua, alcool ed alcool acidulato ed è essenziale per il normale ricambio del sistema nervoso. La sua assenza nella dieta è cagione di lesioni del medesimo. Anche dal lievito e da altre sostanze alimentari egli ottenne questa sostanza, dalla quale altre derivò e di secondaria importanza.

Welman, Eustin e Scott hanno dimostrato sperimentalmente nei polli il valore curativo della *vitamina* di Funk.

E' un nuovo orizzonte aperto dalle ricerche di questo insigne fisiologo e che varrà anche a chiarire la genesi di altre malattie che hanno affinità sintomatica col beriberi.

Sintomatologia. — Il beriberi presenta due periodi: nel primo appaiono i sintomi dell'apparato digerente, nel secondo quelli dell'apparato nervoso. Nel modo come essi si raggruppano e predominano sono state distinte quattro forme di beriberi: *edematosa, secca, mista e cardiaca*.

Primo periodo, o dei disturbi digestivi. — I malati cominciano ad avvertire senso di peso alla regione epigastrica subito o poco tempo dopo d'aver mangiato. In seguito si aggiunge pena epigastrica, che si tramuta poi in vero senso di barra. Appaiono quasi contemporaneamente nausea, eruttazioni acide od insipide e talvolta vomito di materie alimentari incompletamente digerite. Il ventre si fa stitico e si producono gas nell'intestino, assai fetidi, che vengono espulsi. Il malato è preso da malessere, resiste meno alla fatica, avverte che il cuore batte con maggiore gagliardia e frequenza e che il respiro si rende affannoso nel salire le scale, o nella corsa.

Secondo periodo o dei fenomeni nervosi. — Questi variano a seconda

della regione che viene colpita. I nervi più di frequente lesi sono quelli degli arti inferiori ed allora appaiono i seguenti sintomi: 1°) *edema*: si nota prima a livello della faccia interna della tibia e poi compare in altre parti: piedi, gambe, coscie, arti superiori e tronco; in questo caso il cuore si presenta leso; se si fa l'esame delle urine si constata assenza di albumina. Alle volte manca l'edema: è la *forma secca* od *atrofica* del *beriberi*, in opposizione a questa che si è detta *umida* od *idropica*; 2°) *mi-algia*: si manifesta tutte le volte che si premano i muscoli; è questo un segno precoce della malattia ed è forse in rapporto con lesioni dei nervi della sensibilità muscolare (Le Dantec); 3°) *nevralgie*: i nervi divengono sede di dolore e basta anche una lieve pressione perchè il malato emetta lamento; 4°) *difficoltà della deambulazione*: insieme ai due ultimi sintomi presto si rende palese la difficoltà ed incertezza dell'andatura, la quale ricorda il cammino steppante del polinevritico; il malato non può tenere a lungo gli occhi chiusi, se no cade; durante il cammino, che nella fase avanzata della malattia avviene coll'uso del bastone, egli avverte il terreno come se fosse molle od elastico. Ai disturbi di moto si aggiungono disturbi della sensibilità: il malato ha la sensazione o di formicolio, o di punture, o di pesantezza: presenta crampi dolorosi ed i polpacci sono sensibilissimi alla pressione.

Questo quadro sintomatico interessa prima gli arti inferiori e poi i superiori, i movimenti prima deboli e limitati scompaiono poi completamente. Come effetto della lesione nevritica degli arti inferiori va segnalato anche il piede equino-varo. E' la cosiddetta *pseudotabe da beriberi*. Secondo Britto essa si accompagna ai segni di Romberg, di Westphall, della scala, ecc. Non si constata paralisi vescicale o rettale: la erezione del membro stentata dapprima finisce poi collo sparire completamente.

Quando la lesione si diffonde agli arti superiori intervengono disturbi di moto prima, poi della sensibilità ed in seguito appaiono disturbi trofici nei muscoli. Sono a preferenza colpiti gli estensori e gli interossei della mano, epperò prevalendo l'azione dei flessori si osserva una deformazione nell'atteggiamento di essa, si determina cioè la *mano ad artiglieria* (artiglieria beriberico). L'atrofia colpisce i muscoli dell'eminanza tenare ed ipotenare. La pelle si presenta secca, ruvida e si assottiglia. Anche sul tronco (ventre e torace) e sulla faccia possono comparire zone di atrofia e di ipo- od anestesia a forma di placche.

Non sono state segnalate con certezza lesioni materiali dei nervi sensoriali: vista ed udito. Si è però constatata, in qualche caso, la diminuzione della funzione visiva ed uditiva.

Dopo un po' di tempo che la malattia si è stabilita si possono osservare dei tremolii o contrazioni fascicolari nei muscoli colpiti e, rarissime volte, tremori negli arti.

L'eccitabilità muscolare meccanica è aumentata in principio:

quella elettrica va grado a grado modificandosi sia quantitativamente, che qualitativamente come nelle polinevriti.

Forme cliniche: Beriberi idropico. — In questa forma appare, come caratteristica, l'edema che si presenta agli arti inferiori e più precisamente alla faccia interna della tibia e di qui si diffonde o in maniera rapida o lenta alla faccia, ed a tutto il cellulare sottocutaneo. Clinicamente si devono distinguere le tre forme seguenti:

1°) *Forma rapida.* — In questa l'edema fa progressi rapidi ed il malato diviene anasarcatico come nella nefrite grave, però l'edema è duro, e lo scroto è rispettato. Insieme a questo fenomeno si constatano i seguenti: debolezza negli arti e difficoltà di mantenere la stazione verticale; senso di torpore, formicolio e punture.

Ma il quadro si complica veramente con fenomeni di maggiore gravità.



Fig. 68. — Beriberi: forme idropica ed atrofica (Le Dantec).

Il malato comincia ad avvertire un senso penoso di costrizione toracica ed epigastrica associato a dispnea ed a vomito. E' una specie di strettura alla base del torace (*corsetto beriberico*) accompagnata da un senso di inesprimibile angoscia. Spesso allo sterno si manifesta un dolore insopportabile. La dispnea talvolta è tale da non permettere all'infermo il decubito dorsale. Il polso si presenta assai frequente e debole e filiforme; il battito cardiaco è embriocardico; i toni cupi. La difficoltà del respiro è tale da indurre un vero stato asfittico, alle volte cagione di morte. E in questa fase, specialmente, che il vomito si fa insistente e grande l'intolleranza gastrica.

2°) *Forma lenta.* — In questa l'edema si diffonde più lentamente, invade le sierose e giunge poi alla faccia localizzandosi specialmente alle palpebre. La barra sterno-epigastrica è meno forte; il dolore epigastrico meno accentuato che nella forma precedente. I disturbi gastrici meno gravi. Se la lesione invade il frenico interviene paresi o paralisi del diaframma, epperò difficile la funzione del respiro, o pericolosa di vita. Se l'esito volge a guarigione l'edema poco a poco scompare,

ma la debolezza degli arti inferiori rimane per lungo tempo (*gambe di cristallo*) e costringe il malato a camminare a passi lenti, a gambe divaricate ed appoggiato al bastone. Poi grado a grado riacquista colla nutrizione la forza dei muscoli ed il cammino ridiviene possibile senza appoggio.

3°) *Forma cardiaca*. — Caratteristica di questa forma è il quadro sintomatico prodotto dalla lesione del vago del quale la tachicardia è il segno più costante. Il vago è colpito insieme ai nervi periferici quasi costantemente; ma alle volte è il solo nervo interessato ed allora il problema diagnostico presenta difficoltà grandissime, poichè si può pensare ad una miocardite acutissima o ad una endocardite con vizio afono. Solo se si tratta di un soggetto colpito in piena epidemia il sospetto di un beriberi è giustificato.

In questa forma si osservano, quali segni caratteristici, le cosiddette crisi cardiache che colpiscono l'infermo, il quale presenta cardiopalmo violento, dispnea intensa, angoscia e sudore freddo. E' di notte che questi gravi disturbi lo colgono. Durante l'attacco il malato si mette a sedere sul letto e cerca avidamente aria: il cardiopalmo è penosissimo ed aritmica l'azione; un senso di dolorosa costrizione al precordio ed alla base del torace lo investe ed una sensazione di ambascia di prossima fine lo opprime e deprime. Il respiro si rende sempre più difficile, il malato si fa cianotico e l'asfissia si avvanza, alle volte, con esito letale. I polmoni presentano un edema congestizio intenso.

4°) *Forma mista*. — In questa si osservano tanto i sintomi della forma nervosa o paralitica che quelli della forma umida od edematosa.

Vi è insorgenza quasi contemporanea di edema e di debolezza e consecutiva paralisi degli arti. L'edema si diffonde come nella forma umida, e le lesioni dei nervi pure si estendono generando il quadro clinico già descritto. I sintomi della forma umida: costrizione toracica, dispnea, angoscia e vomito prevalgono su quelli dell'altra forma ed è ad essi che si deve, nel più dei casi, l'esito letale.

Anatomia patologica. — Il cadavere di un individuo morto di beriberi a forma acuta presenta stato edematoso ed ipostasi considerevole: la rigidità cadaverica è pronta e durevole. Nella forma cronica la pelle è pallida e l'emaciazione estrema, l'edema è di solito presente.

Nella forma acuta si trova liquido nelle varie cavità sierose e macchie emorragiche sulle sierose stesse. Le tonsille, le fauci, il faringe, la trachea ed i bronchi sono iperemici: i polmoni congesti ed edematosi: i gangli linfatici vicini allo stomaco e duodeno sono tumefatti: la mucosa di questi due visceri si presenta iperemica, con chiazze emorragiche. Al microscopio la mucosa presenta una infiltrazione parvicellulare ed i segni di necrosi dell'epitelio glandolare. Il cuore si presenta dilatato, di colorito giallo-pallido, di consistenza assai molle (degenerazione

grassa). Il sistema nervoso periferico è quello che offre le alterazioni veramente proprie alla malattia; anche i gangli cardiaci si presentano lesi e spesso gravemente. I nervi, nei segmenti interanulari, presentano una moltiplicazione dei nuclei nella guaina di Schwann, una trasformazione in bolle della mielina. Il cilindrasse diviene moniliforme, si frammenta e quindi sparisce.

Nella forma cronica si trovano lesioni:

a) *nel sistema nervoso periferico*: sono colpiti i nervi *in toto* (Baelz e Scheube), però non si ha la degenerazione Walleriana come nelle forme acute, ma sono colpiti alcuni segmenti interanulari ed in questi non è stata osservata, come nella forma acuta, moltiplicazione dei nuclei della guaina del nervo, ma una invasione in essa di leucociti; la mielina viene trasformata come in una fine emulsione (aspetto granuloso); il cilindrasse rimane per lungo tempo sano; la lesione inizia in vicinanza dell'anello di Ranvier. Nella forma cronica quindi si riscontra il tipo della *neurite segmentaria periassile* (Gombault); i nervi colpiti sono quelli periferici ed il pneumogastrico. Kustermann ha osservata e descritta una degenerazione grave dei nuclei del vago nel pavimento del IV ventricolo;

b) *nel sistema nervoso centrale*: la meningi e la sostanza cerebrale possono presentare iperemia; vi è aumento di liquido nel canale rachidiano; lesioni microscopiche furono solo trovate nel bulbo (nuclei del vago); il midollo spinale, di solito, è normale. Baelz avrebbe notato in qualche caso una degenerazione delle corna anteriori ed una infiltrazione embrionaria attorno all'ependima;

c) *nel miocardio*: si presenta di colore giallastro, di consistenza molle, colle cavità dilatate: all'esame microscopico una tipica degenerazione grassa delle fibre cardiache.

Nell'addome si constata:

a) che il *fegato* è, di solito, ingrossato e congesto con le apparenze di quello noce moscata, e con piccole chiazze emorragiche. Vi sarebbe secondo Scheube e Plehn degenerazione adiposa delle cellule ed infiltrazione nel connettivo intertubulare (epatite interst.); la *milza* è di solito normale di volume, ma la capsula può presentare delle macchie emorragiche; *pancreas* normale;

b) che i *reni* sono tumefatti ed iperemici con emorragie nei glomeruli; ureteri e vescica normali. Le capsule surrenali possono apparire congeste;

c) che i *muscoli gemelli* e *solei* possono presentare degenerazione grassa delle loro fibre. In questa forma le lesioni dello stomaco e del duodeno sono assenti.

Complicazioni. — Si possono mentovare le seguenti: la dissenteria, la malaria e la tisi.

Diagnosi. — La possibilità di errare si presenta colle seguenti forme:

I. *Con polinevriti da intossicazione:* a) *alcoolica:* però in questa il tremore, l'acne rosacea, le abitudini smodate del bere, mettono sulla via per eliminare l'errore; b) *arsenicale:* in questa i dolori addominali e la diarrea sono fenomeni sempre presenti, mentre possono mancare e spesso mancano nel beriberi; c) *saturnina:* in questa il colletto cinereo alle gengive e le coliche addominali dolorosissime sono segni diagnostici specifici.

II. *Col latirismo:* questa intossicazione è contraddistinta da paralisi spasmodiche e da assenza di edemi. Vi è esagerazione del riflesso rotuleo e trepidazione epilettoide; mancano segni di atrofia muscolare.

III. *Colla pellagra:* in questa affezione sono caratteristiche le placche erisipelacee delle mani e dei piedi (eritema) del periodo iniziale. Non si hanno veri e costanti processi di nevrite ed i fenomeni nervosi del cervello prendono la forma della demenza. La pelle poi presenta una particolare alterazione che non si incontra nel beriberi.

IV. *Coll'atassia locomotrice:* l'errore è solo possibile nella forma secca del beriberi; però l'andatura nel beriberi è steppante e manca il segno di Argyll-Robertson.

Prognosi. — Nelle forme ad andamento acuto, l'esito è quasi sempre fatale, ove non si intervenga col riposo in letto, con una buona dieta e coll'uso dei rimedi proposti dei quali sarà detto più avanti.

L'esito letale varia a seconda delle regioni; così a Sumatra è più grave che al Giappone (66-70 % a Sumatra e 2,5 a 3,5 nel Giappone). Le complicazioni aggravano il prognostico.

La forma cardiaca è più grave della forma secca: la tachicardia, la costrizione toracica e la dispnea sono segni di prognosi gravissima. Meno grave la prognosi per la forma secca.

Terapia. — Deve essere: dietetica, climatica e medicamentosa.

Una prima e sovrana indicazione è il riposo in letto. Il regime alimentare deve essere misto come il regime europeo.

Il clima da consigliare è il temperato. Nei paesi tropicali converrà portare i malati al monte se le loro condizioni finanziarie lo permettono.

Il trattamento medicamentoso può essere sintomatico e razionale.

Nella *forma cardiaca* il riposo in letto deve essere assoluto e si devono somministrare i tonici del cuore: digitale e strofanto. Nei parossismi si farà inalare nitrito d'amile o si darà per bocca della trinitrina (da 6-10 gocce *pro die* della soluz. madre) e si farà respirare l'ossigeno. Braddon raccomanda caldamente le iniezioni di atropina o l'uso della tintura di belladonna nei casi nei quali la dispnea è molto intensa. Inoltre prescrivere i diuretici (Teobromina).

Nella *forma secca* occorre una cura arsenicale *per os*, o per via sotto-

cutanea e quando si cominciano a delineare le paralisi l'uso della stricnina (1 ctgr. acqua gr. 10 e da 5 a 20 gocce al mattino). Si devono fare con prudenza il massaggio dei muscoli e le applicazioni di corrente galvanica. Nei dolori in cintura si è consigliato oltre la belladonna, l'aconito ed il bromuro di potassio. I rivulsivi alla colonna vertebrale, i vescicatori, le iniezioni sottocutanee di siero artificiale pure sono da consigliare.

Conforme ai precetti etiologici odierni Fraser e Stanton danno riso bruno (cotto in particolare pignatte e non sotto pressione) consociato ad un preparato di fosforo. Thomson e Simpson hanno consigliato l'uso di 25 gr. di lievito e 200 gr. di fagioli rossi (*Phaseolus radiatus*).

Bréandat in Cocincina ha somministrato crusca di riso (quella che proviene direttamente dal grano del riso). Anche Chamberland e Vedder consigliano di dare 5 cmc. di estratto di crusca (20 gocce per dose).

Profilassi. — Ammesso il principio che la malattia abbia fondamento nell'assenza di certi principî della razione alimentare, delle vitamine, è a questa che bisogna pensare, allo scopo di prevenire la sua comparsa.

Sui navigli che trasportano emigranti (giapponesi, annamiti, ecc.) che mangiano riso e pesce salato, bisognerà provvedere:

1°) col dare il riso rozzo anzichè bianco; 2°) col dare anche dei grassi (sugna); 3°) col somministrare una o due volte la settimana della carne fresca di bue o di porco.

Delle varie qualità di riso Schüffner e Kuenen consigliano il riso di Rangoon.

BIBLIOGRAFIA RECENTE.

- C. Funk. *The etiology of the deficiency diseases*. Jl. of State Med. 1912, vol. 3°, n. 6. — H. Schaumann. *Ueber die Darstellung und wirkungsweise einer der in der Reiskleie enthaltenen, gegen experimentelle Polyneuritis Wirksamen Substanz*. Vorläufige Mitteilung. Arch. f. Schiffs u. trop. Hyg. 1912, vol. 16, n. 14. — E. Edie, W. Evans, B. Moore, G. Simpson & A. Webster. *The anti-neuritic bases of vegetable origin in relations to Beri-Beri, With a method of isolation of Torulin, the anti-neuritic base of Yeast*. Ann. Trop. Med. and Parasit. 1912, vol. 6, n. 3. — K. Shiga. *Experimentelle Studien ueber die kakke (Beriberi)*. Centr. f. Bakt. 1. Abt. Ref. 1912, vol. 54, Beilage. — C. Funk. *The preparation from Yeast and certain foodstuffs of the substance the deficiency of which in diet occasions Polyneuritis in birds*. Jl. of Physiol. 1912, vol. 45, n. 1-3. — C. Funk. *The substance from Yeast and certain foodstuffs which prevents Polyneuritis (Beriberi)*. Brit. Med. Jl. 1913, Sept. 28. — D. Thomson & G. Simpson. *Treatment of Beriberi*. Ann. Trop. Med. and Parasit. 1912, vol. 6, n. 1.B — A. Manaud. *Une observation de contagion du Bérubéri*. Bull. Soc. Path. Exot. 1912, vol. 5, n. 7. — H. G. Prowning. *Etiology of Beriberi*. Brit. Med. II. 1912, July 13. — N. Surveyor. *Notes on the treatment of Beriberi*. Trans. Soc. Trop. Med. and Hyg. 1912, vol. 5, n. 8. — Fargier. *Bérubéri et Riz fraîchement décortiqué*. Ann. d'Hyg. et Méd. Colon. 1912, vol. 15, n. 3. — G. Shibayama. *Bericht ueber die Beriberiendemie bei den Answandern auf dem Dampfer « Kasnelas »*. Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg. 1912, vol. 12, n. 21. — H. Fraser & A. Stanton. *The prevention and cure of Beriberi*. Lancet. 1911, Oct. 12. — W. Schüffner & W. Kuenen. *Ueber den Einfluss der behandlung des*

Reises auf die Beriberi und die daraus entstehenden Fehlerquellen bei der beobachtung. Beiheft zum Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg. 1912, vol. 16, Beiheft. — **C. Funk.** *An attempt to estimate the Vitamine-Fraction in milk.* Biochemical Jl. 1913, vol. 7, n. 2. — **C. Funk.** *Studies on Beriberi. Further facts concerning the chemistry of the Vitamine-Fraction from Yeast.* Brit. Med. Jl. 1913, April 19. — **J. Tsuzuki.** *Eine Beriberiendemie auf Fischerbooten bei den Tsishima-Inseln (Japan.)* Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg. 1913, vol. 17, n. 9. — **G. Genuardi.** *Alcuni casi di Beriberi osservati sulla Regia Nave « Calabria » con considerazioni cliniche ed eziologiche.* Ann. di Med. Navale e colon. 1913, vol. 1, n. 1. — **St. Doyle.** *Beriberi. A south American aspect of the disease.* New York Med. Jl. 1913, vol. 97, n. 16. — **W. Schueffner.** *Ist die Beriberi eine auch in Europa heimische krankheit?* Muench. Med. Wochenschr. 1913, vol. 69, n. 13. — **J. Clarks.** *The etiology of Beriberi.* Brit. Med. Jl. 1914, Jan. 19. — **W. Galt.** *The etiology of Beriberi.* Brit. Med. Jl. 1914, Feb. 28. — **W. Arnold.** *The etiology of Beriberi.* Brit. Med. Jl. 1914, Feb. 7. — **H. Richter.** *Zentrale Veraenderungen bei experimenteller Beriberi der Taube.* Zeitschr. f. d. gesammte Neurolog. u. Psychat. Orig. 1913, vol. 21, n. 1-3. — **R. Priest.** *Some observations upon thirty-one cases of multiple peripheral neuritis amongst European Troops in India.* Jl. R. Army Med. Corps. 1914, vol. 22, n. 2. — **T. Potter.** *Report on peripheral Neuritis in Jamaica.* With comments by district medical officers. Jamaica, 1913. — **H. Schaumann.** *Bemerkungen zu der Veroeffentlichung von Casimir Funk « Ueber die physiologische Bedeutung gewisser unbekannter Nahrungsbestandteile, der Vitamine ».* Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg. 1914, vol. 18, n. 4.

II. — Da veleni vegetali.

Favismo.

(Anemia acuta febbrile con itterizia ed emoglobinuria).

Definizione. — È una malattia acuta febbrile caratterizzata dalla comparsa rapidissima di una grave anemia con itterizia ed emoglobinuria, e da breve durata con esito talvolta letale.

Storia e diffusione geografica. — Lo studio di questa malattia, scientificamente condotto, è di data molto recente. Ma la conoscenza di essa dal solo punto di vista clinico è antica. De Luca in un pregevole studio afferma che nelle opere degli antichi scrittori di medicina la malattia era nota, e riporta alcuni passi di Erodoto e di Pitagora dai quali si desume che in Egitto, come in altri popoli del bacino Mediterraneo, essa era diffusa e veramente grave. Empedocle in un verso che gli viene attribuito apostrofa gli uomini così: *Ter miseri nolite fabas attingere dextris*. La gravità e frequenza doveva essere stata assai notevole in Egitto se venne consigliato da Pitagora e dai suoi allievi l'uso delle fave come alimento.

In tempi recenti ed in Italia specialmente, lo studio della malattia è stato ripreso con molto vigore. Dalle prime contribuzioni cliniche di Mulè, Montano, Grande, Bernabei, Girotti, Liborio, De Camillis, De Luca ed altri siamo oggi passati ad uno studio strettamente scientifico della malattia con Fermi, Frongia, Zoja e Gasbarrini. Essa è diffusa special-

mente nell'Italia meridionale e nelle isole maggiori. In Calabria ne sono ogni anno osservati numerosi esempi. Ugualmente in Sicilia tanto sul versante orientale e nordico che occidentale. Anche in Sardegna i casi sono frequenti.

(Non v'è dubbio che questa malattia debba ascriversi fra quelle para-tropicali. Essa si trovò un tempo specialmente in Egitto ed ora nella punta meridionale d'Italia e nella Sicilia. Essa deve meritare una maggiore considerazione di quella che non le sia stata sino a qui concessa poichè può essere cagione di morte. È strano che non si trovino di essa descrizioni nè nei trattati di malattie esotiche, nè in quelli di Medicina interna!).

Etiologia. — La malattia si può manifestare: 1°) in tempo di *fioritura delle fave*: un individuo che attraversi un campo di fave in fiore può esserne colpito: tanto è il danno sofferto che non vi passerà più negli anni successivi; 2°) per l'ingestione di *fave crude e fresche* (Bernabei, Russo e Rosi), o di *fave secche* (Ruggeri e De Luca) o di *fave cotte*.

Il favismo colpisce individui adulti, adolescenti e bambini: ugualmente uomini e donne. Si verifica più specialmente fra coloro che sono costretti a lavorare la terra. Essa non rende immuni da un secondo attacco; anzi l'esperienza dimostra che il virus è anafilattico.

Sindrome. — Dopo l'ingestione delle fave fresche si manifestano, in un tempo più o meno rapido, malessere generale, debolezza, tendenza al sonno e cefalea più o meno intensa. Ben presto appariscono due sintomi: 1°) *nausea e vomito* delle sostanze ingerite, con sapore amaro e di colorito verdastro; 2°) *febbre*, che insorge con brividi e che può salire sino a 39°-39°-5 e durare anche da poche ore a qualche giorno: cade con sudore; 3°) *pallore della cute e delle mucose* seguito subito da *itterizia* che non è mai molto rilevante; 4°) da *ematuria*.

Un esame attento fa rilevare: a) *dal lato dell'apparato digerente*: che la lingua è pallida e sporca: l'addome alquanto tumido con epigastrio dolente alla pressione; la milza or sì ed or no congesta e così il fegato. Le feci sono iperbilinarie. Subiettivamente l'infermo accusa anoressia, viva sete e stipsi o diarrea; b) *dal lato del cuore*: polso debole e frequente: itto cardiaco accentuato e diffuso a tutto il precordio; cuore alle volte ingrandito (Zoia) con soffi anemici sui vari focolai; c) *dal lato dell'apparato respiratorio*: nei casi gravi respiro lento e profondo (Zoia); d) *dal lato del sistema nervoso*: un profondo abbattimento dell'infermo e qualche volta anche attacchi convulsivi. Subiettivamente cefalea, ronzio d'orecchi, vertigini. In casi gravissimi vi è perdita di coscienza (coma); e) *dal lato del sangue*: i globuli rossi sono diminuiti e così l'emoglobina, vi è presenza di giovani eritrociti (globuli con reazione granulo-filamentosa fino al 50 %, policromatofili e globuli con granulazioni basofile) forme immature, normoblasti, megaloblasti, proeritroblasti e qualche emocitoblasto (Zoia).

La resistenza globulare fu trovata in due casi leggermente aumentata (Gasbarrini). Non vi è emoglobinemia ed il siero di sangue non ha proprietà autolitiche in vitro. La prova di Donath e Landsteiner negativa in quattro casi (Gasbarrini). Nel siero notata un' *antiemolisina* (Gasbarrini).

Leucociti in aumento con lieve mononucleosi e prevalenza dei grandi mononucleati. Piastrine in aumento (Zoia).

Le indagini batteriologiche riuscirono sempre negative (Gasbarrini).

Le urine, scarse, di colorito scuro, presentavano reazione acida e contengono ossi e metaemoglobina alle volte in quantità notevole: spesso indacaturia.

L'urobilina appare colla emoglobinuria e la segue. Nel sedimento si trovano: cilindri ialini con fini granulazioni splendenti, cilindri epiteliali e granuli di emoglobina liberi od a gruppetti; talora qualche globulo rosso scolorato e qualche leucocito (Gasbarrini).

Le *feci*, di solito molto fetide, contenevano alimenti non digeriti (fibre carnee): desse apparvero sempre iperbilistiche (Gasbarrini).

Patogenesi. — Che esista un assoluto rapporto fra ingestione di fave (fresche, cotte, secche) e sindrome febbrile ittero-emoglobinurica non v'è dubbio, e che un agente batterico entri a produrre il quadro si può escludere con sicurezza. Ma se sia in causa un veleno proprio delle fave che riesce patogeno solo in determinati individui e per speciale idiosincrasia, o per una disposizione preparata da altra malattia (malaria) o da abitudini viziose (alcool, tabacco), è ciò che rimane ancora un mistero. Nè le esperienze colle fave sull'uomo (convalescenti di favismo) e sugli animali hanno dato sino a qui elementi per risolvere il difficilissimo problema. Una certa disposizione data dall'ambiente è da ammettersi dal momento che ora la malattia è meno grave in Egitto, meno frequente nell'Italia meridionale ed assente o quasi nel Nord Italia o nei paesi freddi.

Decorso ed esito. — Si sono distinte: le seguenti forme:

a) *forma abortiva*: i sintomi sono rappresentati da abbattimento e pallore; durata breve;

b) *forma mite*: adinamia, cefalea, vertigini associate a nausea, talora vomito con stipsi o diarrea. Anemia notevole, febbre emoglobinurica e lieve itterizia;

c) *forma grave*: febbre elevata, fenomeni nervosi gravi, anemia assai frequente e debole (Può essere mortale);

d) *forma gravissima*: tutti i sintomi accentuatissimi con coma che prontamente si stabilisce: esito mortale in 24, o 48 ore o poco più.

e) *forma emorragica*: rarissima e quasi sempre mortale (Gasbarrini).

Diagnosi differenziale. — *a)* colla febbre *ittero-emoglobinurica*: il quadro clinico è identico. Solo in questa è presente la malaria o vi fu in passato, ed il quadro insorge coll'uso del chinino.

b) colla *febbre ricorrente* (a fondo emorragico): si trovano in questa gli spirocheti nel sangue e vi è leucopenia e non leucocitosi.

Terapia. — Si consiglia sulle prime un purgante. Indi si fa una cura puramente sintomatica: cardiotonici sopra tutto. Alimentazione lattea.

BIBLIOGRAFIA.

De Luca. *Zafara o favismo*. Atti della IV Riunione della Società italiana di Patologia esotica. Roma, 1914. — Montano. *Favismo*. Atti dell' XI Congresso internazionale di Medicina 1894. — Fermi e Martinetti. *Ricerche sul favismo*. Policlinico, sez. pratica, 1902. — Fermi. *Sul favismo*. Unione tip. edit., 1905. — Zola. *Su di una anemia acuta febbrile con itterizia ed emoglobinuria*. « Malaria di malattie dei paesi caldi », fasc. I, 1914. — Gasbarrini. *Su di una forma ancora insufficientemente conosciuta di anemia acuta febbrile con itterizia ed emoglobinuria (favismo)*. Malaria e malattie dei paesi caldi. Anno VI, fasc. I, 1915.

III. Veleni animali.

Serpenti velenosi — Ofidismo.

Generalità. I Rettili presentano due sottoclassi che contengono specie velenose: Ophidia e Lacertilia.

Dal punto di vista della gravità dell'avvelenamento da essi prodotto vanno principalmente presi in considerazione quasi unicamente gli Ofidi (serpenti), dei quali si distinguono due famiglie: Colubridi e Viperidi. Ai *Colubridi* appartengono le seguenti specie velenose: 1° naia haje (aspide di Cleopatra: Egitto); 2° la naja tripudians (Asia); 3° il *Bungarus ceylonicus* (India); 4° l'*hydrus platurus* (Linn.). Ai *Viperidi* divisi nelle due famiglie dei *Crotali* e delle *Vipere* appartengono i seguenti generi: 1° *Crotalus* (America); 2° *Sistrurus*; 3° *Vipera Russellii* (India, Ceylon); 4° *Vipera cornuta* (Nord Africa); 5° la *vipera* delle Piramidi (Egitto). Questi sono i serpenti più terribili, ma la serie comprende molte altre specie che per la mole imposta al trattato non crediamo di illustrare. In generale può dirsi che essi vivono solo nelle regioni tropicali o subtropicali.

Il veleno. Si presenta con proprietà affini e simili nei vari serpenti. È costituito da un liquido secreto da glandole speciali, di colorito giallognolo, di consistenza vischiosa, di sapore insipido, salvo che nel cobra che si rivela amaro e caustico. Col disseccamento lascia una specie di resina che si può conservare velenosa per lungo tempo. Il veleno a

100° viene reso inattivo; a 80° indebolito. Quello dei Colubridi resiste fino a 120°. Di fronte a composti chimici quali il Cloruro di Calce, il Cloruro d'oro, il Permanganato di Potassio, gli Ipocloriti, il veleno coagula e perde ogni sua proprietà tossica.

Dal punto di vista della sua azione nell'animale si è constatato che contiene due sostanze tossiche, le quali hanno proprietà diverse: l'una ha azione vaso-dilatatrice ed è detta *emorragina* perchè determina congestioni intense e consecutive emorragie; l'altra ad azione tossica sul bulbo e nei centri del pneumogastrico detta *neuro-tossina*. Accanto a questi, che ne sono principali costituenti, nel veleno si sono constatati anche i seguenti: 1°) una *emolisina*; 2°) una diastasi proteolitica; 3°) una *trombosi* che agirebbe sul fibrin-fermento; 4°) una *leucogenina*, sostanza che eccita la leucocitosi.

Dove si genera? In alcune glandole situate fra le masse muscolari ed il cui condotto escretore è in comunicazione coi due *denti del veleno*,

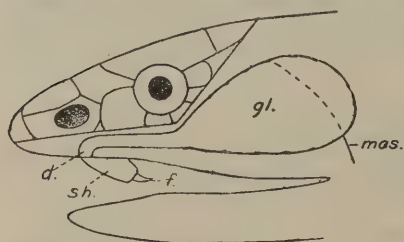


Fig. 69. — Ghiandola (gl.) del veleno e dente (f.) scanalato.

i quali in condizioni di riposo sono come riversi sulla mucosa buccale che li ricopre, mentre che in atto di mordere assumono posizione verticale. In tale condizione i muscoli contraendosi comprimono le ghiandole velenifere ed il veleno da queste passa nel dotto escretore e poscia nella scanalatura del dente

(naia, bongare) o nel loro condotto centrale (crotali e vipere). La grossezza della ghiandola velenosa è varia colla varia mole dei serpenti, e la quantità di veleno che viene inoculata è in rapporto alla medesima. Di solito con una sola morsicatura la ghiandola non si vuota: ne rimane per altre morsicature che sono pure mortali, fuori che le ultime che possono recare grave intossicazione, ma non la morte. Perchè si abbia l'effetto mortale occorre che il veleno venga inoculato nel sistema sanguigno o linfatico. La velenosità è massima nel cobra: $\frac{1}{4}$ di milligr. può uccidere un coniglio di media taglia. La penetrazione del veleno in un vaso sanguigno provoca la morte in maniera fulminea.

Sindrome clinica. Sono da distinguere due periodi: uno d'intossicazione e l'altro di reazione.

Periodo di intossicazione. Dove il serpente ha morsicato si vedono due punture nelle quali la cute presenta un alone violaceo che può estendersi assai e dar luogo ad una tumefazione assai dolorosa (specialmente nei Viperidi) con abbassamento della temperatura locale.

Mentre questi fatti locali si svolgono, si manifestano quelli generali

che si traducono: *a)* con affanno più o meno penoso; *b)* con segni di diminuita attività cardiaca: polso frequente e celere, aritmico e debole e raffreddamento delle estremità del corpo; *c)* con nausea, vomiti biliosi o sanguigni, sudori freddi profusi, ambascia; *d)* con vertigini, crampi, coma profondo e morte.

Periodo di reazione. Se la dose del veleno o la qualità non è stata tale da determinare la morte, si producono dei fenomeni che costituiscono il cosiddetto *periodo di reazione*. Nella sede della puntura sparisce la tumefazione ed il colore lentamente si modifica. I fenomeni nell'ambito del circolo e del respiro si attenuano grado a grado: il polso si fa meno frequente e più valido e il respiro sempre meno affannoso. La ipotermia e la profonda depressione in un tempo più o meno breve fanno posto alla temperatura normale ed un senso di benessere si ripresenta: i sudori spariscono.

Come detto, la sindrome può essere mortale a seconda della quantità del veleno, del serpente cui appartiene, e della sua penetrazione diretta nel torrente circolatorio.

A proposito della quantità, ecco quanto è stato raccolto dai vari osservatori:

Un *cobra* adulto può dare da 0.6 ad 1.1 ctgr. di veleno: la *vipera Russellii* all'incirca la stessa quantità; il *Cerastes cornutus* dà 123 milligrammi di liquido; il *Crotalus confluentus* 370 milligr. ed il *Cr. durissus* 309 mg. Questa quantità si riduce della metà o di un terzo quando il veleno si lascia disseccare.

I suoi costituenti chimici, secondo le ricerche di Armstrong e di Fayrer, sono rappresentati da Carbonio, Azoto, Idrogeno e Solfo. Esso contiene una proteina che venne meglio definita dagli studi di Weir-Mitchell e Reichert: sarebbe una tossialbumina della natura delle globuline. Quando essa viene precipitata il veleno non ha più azione tossica, Phisalix e Bertrand avrebbero distinto due varietà di tossialbumina: l'una che agisce localmente: *echidina*, e l'altra sul generale dell'organismo: *echitossina*. Faust ha di recente separato dalla tossialbumina una sostanza non azotata ed assai tossica da lui detta ofiotossina.

Prognosi. Non è sempre letale. In media si dà il 30 % di mortalità.

Terapia. Si devono avere di mira i tre seguenti scopi:

- 1°) ostacolare l'assorbimento del veleno dalla località dove il serpente ha morsicato;
- 2°) aprire largamente l'area colpita;
- 3°) neutralizzare il veleno che è penetrato in circolo.

Per il primo scopo occorre fare una stretta legatura al disopra della ferita (che di solito avviene in una gamba od in un braccio) in modo da ostacolare la circolazione venosa: si potrà tenerla per più di un quarto

d'ora o venti minuti. Per il secondo è bene incidere largamente la cute là dove stanno le due punture e qui applicare con ventosa il succhiamento. Non sono efficaci le cauterizzazioni, nè con caustici (N H³, K H O), nè con il ferro rovente. Per il terzo scopo, quello di neutralizzare il veleno, si possono fare:

1°) iniezioni *locodolenti* di permanganato di potassio in soluzione poco diluita, o applicare polvere di permanganato in interstizi praticati con lancetta attorno alla ferita;

2°) praticare la iniezione del siero antivenenoso di Calmette: di solito 10 cmc. per volta per via endovenosa e fino alla dose di 100 cmc. Occorre che il siero sia di recente preparazione perchè si altera facilmente.

Cura dei sintomi. Per i disturbi gravi del respiro si consiglia la respirazione artificiale nei casi gravi, per i disturbi del circolo sono state consigliate le iniezioni di stricnina e di recente quelle di adrenalina.

Il malato deve essere tenuto nel più completo isolamento e trattato con stimolanti e con massaggio generale manuale od elettrico.

BIBLIOGRAFIA.

P. C. White. *A case of Cobra poisoning. Recovery* (Indian med. Gaz., 1913, vol. 48, n. 11). — F. Wall. *Treatment of Snake poisoning* (Ind. med. Gaz., idem). — W. D. Stephenson. *The preparation of an antivenomous Serum for the echis carin*, etc. (Ind. Journ. of Med. Research., 1913, vol. 1, n. 2). — Acton H. e R. Knowles. *A new Method of obtaining viperine antiserum* (Ibid., vol. 1, n. 2). — Idem. Ind. Med. J. Research., 1914, vol. 1, n. 3). — W. H. Andrews. *Exper. with Snakes*. Cape Town, 1913, Gov. Print.). — F. Wall. *The poisonous terrestrial Snakes of our British Dominion* (Bombay, 1913. Published by the Bomb. nat. Hist. Society, 1913). — Calmette e Bruyant. *Intoxication's Krankheiten. 2. Vergiftungen durch thierische Gifte* (Mense Hand. der Tropenkrank. 1914. Leipzig, 2^a edizione).

IV. Agenti Fisici.

I. — Colpo di sole od insolazione.

(Febbre termica).

Definizione. — Per colpo di calore o febbre termica si intende una condizione morbosa, prodotta dall'azione del calore solare insieme a grande umidità dell'aria che si manifesta in maniera acuta e che è caratterizzata da iperpiressia, perdita di coscienza, convulsioni e coma, da congestione polmonare, con grande frequenza terminanti colla morte.

Distribuzione geografica. — È una malattia fino ad un certo punto caratteristica delle regioni tropicali e paratropicali; rarissima ad avverarsi e solo d'estate in quelle temperate. In Asia la regione più battuta

dalla malattia è l'India. Nelle regioni adiacenti al mar Rosso (Arabia, Persia ecc.) pure è molto frequente. In Africa è comune ai Tropici e nell'isola Maurizio. In America, negli Stati Uniti, Canada, Indie Occ.; in quella del Sud: Brasile, Guaiana, Perù, Argentina. Anche in Australia ed Europa (paesi del bacino Med.) si osserva talvolta nella piena estate.

Etiologia. — La causa risiede nell'eccessiva temperatura solare associata a grande umidità dell'aria. La esposizione ai raggi del sole per un tempo più o meno lungo determina l'insolazione. Però si è veduto che il quadro clinico può verificarsi in individui che non sono mai usciti dalla loro abitazione, in marinai ad es. che non hanno abbandonato per un momento la loro cabina, od in Europei non usciti nel giorno dalle loro baracche (India); ma in questo caso si parla di «colpo di calore» di cui diremo appresso.

L'umidità dell'aria esercita una grande influenza nella produzione del quadro morboso. Un fatto constatato soprattutto nell'India è questo: che esso si verifica in quelle giornate nelle quali è massima la umidità dell'aria (Rogers). Per effetto di questa la perspirazione cutanea sensibile è assai ridotta, l'evaporazione del sudore diminuita, e da ciò viene turbato il meccanismo di dispersione del calore con effetto di accumulo di esso nell'organismo e conseguenti perniciosi effetti. La ipotesi che il quadro clinico abbia origine da un'intossicazione microbica non ha base nè in fatti d'analogia, nè in ricerche batteriologiche che s'impongano per numero e rigore di metodo. Ugualmente da escludersi che la genesi risieda in un'asfissia (Hirsch, Layet) od in un'auto-intossicazione (da ritenzione di urea: Vincent).

Patogenesi. — Una serie di delicate indagini dirette a scoprire quale delle due teorie, termica ed attinica, abbia la maggiore importanza nella genesi dell'insolazione, venne istituita da Puntoni a Bologna. Partendo dal concetto che l'azione dei raggi solari si riverbera sulle meningi e sul cervello egli si è domandato quali sono quelli che traversano la calotta cranica. Esperienze eseguite sopra dischi di calotte craniche umane portò alla conclusione che i tessuti della scatola, mentre assorbono i raggi infrarossi e verdi-bleu sono diatermani a quelli rosso-gialli e violetti ultravioletti.

In una seconda serie di esperienze dirette a stabilire quale dei due gruppi di radiazioni abbia la maggiore importanza nella produzione del colpo di sole egli ha potuto vedere che il topo albino (sensibilissimo all'insolazione) sottoposto ad una sorgente ricchissima di raggi giallo-rossi (ferro arroventato al calor bianco) non presenta alcun particolare fenomeno, mentre invece quando viene sottoposto all'azione di una sorgente ricca di raggi ultra-violetti (lampada di quarzo a vapore di mercurio) presenta il gruppo dei sintomi che è caratteristico dell'insolazione.

Puntoni ritiene che i raggi giallo-rossi rappresentino la causa predisponente all'azione dei raggi violetti-ultravioletti.

Gli effetti di una elevata temperatura interna sugli organi del nostro corpo sono stati sperimentalmente studiati da Marinesco, da Halliburton e Mott e da altri. Si è da essi stabilito: 1°) che la temperatura di 47° uccide d'un tratto gli animali in esperimento, che a 45° durano in vita un'ora e che a 43° muoiono dopo un tempo più lungo; 2°) che interviene una grave irrimediabile lesione del sistema nervoso. Halliburton e Mott avrebbero in realtà trovato che accanto alla cromatolisi delle cellule nervose va stabilendosi la separazione della neuroglobulina, ed a temp. di 47° la sua coagulazione.

Sintomatologia. — Di rado la sindrome esplode in maniera acuta: nel più dei casi vi sono prodromi.

Prodromi: debolezza, specie alle gambe, malessere, inappetenza e talvolta nausea: vi è abbastanza spesso un frequente bisogno di mingere poichè sono contemporanei questi due fatti: minore perspirazione cutanea e stipsi. L'urina quindi si raccoglie in maggior quantità che d'ordinario, d'onde più frequente il bisogno di mingere. Furono anche segnalate: fotofobia e discromatopsia.

Periodo di stato: si determina prima un'elevazione rapida della temperatura fino a 41° e più, e con essa appare congestione della faccia e talvolta un'eruzione cutanea (maculosa). Alla temperatura si associano: perdita di coscienza, delirio, convulsioni e più di frequente coma. Le pupille sono miotiche e la congiuntiva iniettata. Il respiro è rumoroso, lento ed in ultimo (se interviene esito letale) può presentare il tipo Cheyne-Stokes. Il polso è frequentissimo, debole, aritmico. Vi è perdita involontaria delle urine e delle feci. Se il caso volge ad esito letale appaiono i segni che ricordano quelli dell'asfissia: il volto si fa cianotico, il polso filiforme, il respiro stertoroso: la morte può intervenire entro poche ore od un giorno.

Nei casi che vanno a guarigione la temperatura diminuisce dopo 2-3 giorni: il respiro si rende più regolare, il polso meno debole e frequente. Rientra grado a grado la coscienza ed il malato avverte gli stimoli alla minzione ed alla defecazione. In questi casi la febbre può durare fino ad 8 giorni e più, per l'intervento probabilmente di infezioni secondarie (Castellani).

Anatomia patologica. — Il cadavere presenta una rapida ma fugace rigidità: le macchie emorragiche sono marcatissime. Il sangue è nero, fluido e presenta reazione acida (Castellani). Il cervello, il midollo spinale e le meningi sono sede delle principali lesioni rappresentate da intensa congestione e da macchie emorragiche nella sostanza cerebrale con notevole aumento del liquido nei ventricoli. Nelle cellule nervose (anche del

midollo) segni spiccatissimi di necrosi da coagulazione. Gli organi interni si presentano in istato di congestione, specie i polmoni.

Diagnosi differenziale. — 1) Col *coma epilettico*: questo non presenta se non rarissimamente alta temperatura e così può dirsi del *coma uremico*. In entrambi i casi i precedenti anamnestici, e nel secondo l'esame del cuore e dell'urina metteranno presto in condizione di evitare un errore diagnostico.

2) Con una *perniciosa malarica*: l'esame del sangue permetterà di riconoscere l'emameba e quello della milza di constatarne la notevole tumefazione.

3) Con una *meningite cerebro-spinale*: ad eliminarla basterà rilevare l'assenza delle contratture alla nuca e del segno di Kernig.

Prognosi. — Gravissima sempre e riservata. La comparsa delle convulsioni e l'apparire della cianosi e dell'asfissia sono segni sicuri di esito letale.

Terapia. — Il paziente deve essere lasciato senza copertura e camicia e se possibile ricoprire il capo ed il corpo di ghiaccio: oppure bagno freddo prolungato. Uso interno di acqua ghiacciata e di alimenti liquidi freddi.

Praticare frizioni là dove apparisce la cianosi, e sostenere le azioni del cuore con medicamenti tonici: digitale, digitalina o digalen. Sono state consigliate le iniezioni di stricnina e adrenalina.

Nei casi di cianosi grave si è consigliato il salasso ed in questi ultimi tempi anche la puntura lombare (Dufour).

Profilassi. — Gli Europei che vanno ai tropici debbono evitare di uscire dalle 12 alle 4 pom., vestire abiti leggerissimi e chiari e portare un cappello leggerissimo (casco-inglese); astenersi del tutto dall'uso degli alcoolici e dal fare esercizi muscolari a scopo di ginnastica.

BIBLIOGRAFIA.

- L. Rogers.** *Fevers in the Tropics*. Oxford, Univ. Presse, 1910. — **Simpson.** Journ. Roy Army and Med. Corps. XI, 441, 1908. — **Sambon.** British. med. Journ., vol. 1, pagg. 744-748, 1908. — **Manson.** Manual of Trop. Diseases, London, 1904. — **Rho.** Manuale delle malattie tropicali di Carl Mense, 1914 (II^a ediz.). — **Dufour.** Du liquide céphalo-rachidien hémorr. dans un cas d'insolation. Compt.-Rend. Soc. Biol., 1909. — **Id.** Des résultats de la ponction lombaire dans l'insolation. Revue de Neurol., vol. XVII, 1909. — **R. I. S. Simpson.** Humidity and heat-stroke. Ibid., 1914. July, vol. 23, n. 1. — **G. P. Woolley.** Insolation: its prophyl. and treatment. New-York. Med. Jl., 1914, June 13, vol. 99, n. 44. — **M. Segale.** Sulla termocalorimetria del colpo di calore. Pathologica, 1913, oct. 15, vol. 5, n. 19.

II. — Colpo di calore.

Per colpo di calore si ritiene da taluni l'influenza morbosa esercitata sull'organismo umano da alte temperature non provenienti da diretta azione solare. Un fuochista di navi in paesi caldi può entrare nella camera delle macchine con temperatura da 60-70 ed essere colpito da un quadro identico a quello del colpo di sole. Ugualmente un marinaio stando nella sua cuccetta può nei mari tropicali essere d'un tratto colpito dai sintomi dell'insolazione. In questi casi è costante il fatto che l'umidità dell'aria raggiunge un grado assai elevato per il quale le dispersioni del calore dalla superficie cutanea è assai ridotta. Il quadro clinico del colpo di calore è identico a quello precedentemente descritto.

[Taluni Autori identificano la insolazione ed il colpo di calore (unicisti), altri invece li ritengono differenti (dualisti). Solo uno studio più profondo del modo d'azione del calore dell'ambiente sull'organismo umano, potrà risolvere il problema].

BIBLIOGRAFIA.

A. Hiller. *Wesen und behandlung des Hitzschlags.* (Deuts. med. Woch., Vol. 39, N. 25, 1913). — **M. S. Pembrey.** *Heatstroke.* (Jour. R. Ar. Med. Corps. 1912. Vol. 21, N. 25, Vol. 22, N. 6, 1914).

III. — Azione lenta del clima nei paesi tropicali.

Negli Europei che vanno a soggiornare ai Tropici possono determinarsi quadri clinici che interessano il sistema cutaneo, il sangue ed il sistema nervoso.

A). SISTEMA CUTANEO — Si sono segnalate e descritte le forme seguenti:

1°) *Sudamina*: piccole vescicole racchiudenti liquido chiaro come l'acqua. Esse alle volte si riuniscono per dar luogo alla formazione di pseudobolle. Hanno sede sullo sbocco delle glandole sudorifere e si trovano in maggior numero sul tronco. Hanno durata effimera e non sono causa di disturbi.

2°) *Miliare*: costituita da piccole vescicole circondate da alone rosso. Si distingue una miliare cristallina, una rossa ed una gialla: in quest'ultimo caso il contenuto della vescicola non è limpido, ma torbido per penetrazione di globuli di pus. Si trovano al torace, all'addome, nelle ascelle, al pugno ed al cubito. Sono sede di prurito e costringono al grattamento.

3°) *Lichen*: costituito da papule rosse, sormontate oppur no da vescicole. È assai pruriginoso e costringe al grattamento che è spesso cagione di escoriazioni e croste. In rarissimi casi foruncoli e flemmoni.

La terapia di queste due ultime affezioni è il bagno d'acqua dolce ripetuto così che determini in parte l'abbassamento della temperatura del corpo.

4°) *Foruncolosi*: caratterizzata da un tumoretto doloroso della pelle provocato dalla flogosi di una glandola sebacea per la penetrazione di batteri patogeni. È provocato dalla poca pulizia della pelle e favorito da malattie dell'apparato digerente (dispepsia, diarrea, stitichezza ecc.) e da discrasie (diabete).

Il foruncolo ha sede dovunque si trovino glandole sebacee. Anche sulle palpebre (glandole del Meibomio) e nei condotti uditivi. La sindrome è ben nota. Le complicazioni, nei paesi tropicali, sono più frequenti: specie la linfangioite, l'adenite, il flemmone e la pioemia.

Il trattamento locale può essere *abortivo* con compresse tiepide di sublimato in soluzione o con pennellazioni di tintura di jodio; *chirurgico* coll'incisione larga e generosa. Il trattamento generale mira a togliere di mezzo stati suburrali del tubo digerente con purganti e disinfettanti.

B). SANGUE. — Dopo un certo periodo di tempo da che si trova ai Tropici un Europeo può presentare una lenta *anemia* che venne detta *tropicale*. È stata fatta questione se essa derivasse da altri stati morbosi dell'organismo o rappresentasse l'effetto dell'acclimatamento nella regione. Taluni ammisero che dipendesse da atonia generale dei tessuti e del fegato in particolare (Moursou). Batray ha trovato che l'attività funzionale dei polmoni è ridotta, l'aria è respirata in minor copia, minore l'acqua e l'acido carbonico esalati. Treille ha ritenuto che per essere la pressione barometrica bassa e maggiore la tensione del vapore acqueo nell'aria si abbia minore ossigenazione del sangue.

Ma l'opinione prevalente è che l'anemia non sia il prodotto di una specifica azione dell'ambiente sugli organi emopoietici, sibbene la risultante di cause complesse risiedenti in altri organi: disturbi delle vie digerenti, poca resistenza fisica all'umidità ed al calore, infezione malarica latente (Chamberlain).

Il sangue non mostra particolari modificazioni nei suoi elementi formali. La terapia deve essere fatta con tonici, con preparati arsenico ferruginosi. Il cambiamento in clima temperato è indispensabile nei casi che presentano una certa gravità.

C) SISTEMA NERVOSO. — Sono state segnalate due forme morbose:

1°) *Neurastenia*. — L'europeo che si porti ai Tropici, se con tara ereditaria nervosa, può dopo un certo tempo cominciare a sentirsi facilmente stanco, incapace al lavoro mentale o fisico, a presentare confusione di capo, cefalea e tendenza alla vertigine ed in prosieguo insonnia.

Dopo qualche tempo compaiono disturbi gastro-intestinali (diarrea o stitichezza), molestie ai precordii, palpitazione e quindi senso di angoscia. La patofobia s'avanza e con essa i disturbi della memoria

(amnesia tropicale) e la depressione mentale. Le cure solite a praticarsi in questi casi non valgono. È indispensabile il ritorno in patria.

2°) *Psicosi tropicale*. — I medici francesi nel Sudan e nell'Algeria del Sud (regione predesertica) hanno osservato che in taluni soggetti l'alta temperatura dell'ambiente, le notti insonni, la mancanza di distrazione provocano uno stato nevrotico da essi denominato *sudanite* (da Sudan). Esso è caratterizzato da una facile irritabilità che può giungere fino all'esaltazione ed all'aberrazione mentale (stati paranoici).

BIBLIOGRAFIA.

Schilling Torgau. *Ausgewandte Blutlehre für die Tropenkrankh.* (Hand. der Tropenkrankh. 2^d Edit., vol. 2). — W. Schüffner. *Tropenhygiene und ihre probleme*. Amsterdam, De Bussy, 1913. — W. N. Whitmore. *Some observations on anaemia occurring among indian Troops* (Indian med. Gazette, 1914, vol. 49, n. 9). — Tschudnowsky. *Acclimatement dans les pays tropicaux* (Trans. XVII. Intern. Congr. of Med. London, 1913, Sect. XXI. Trop. Med. a. Hyg. Parte II). — P. W. Chamberlain. *The influence of Trop. residence on the blood* (Am. J. Trop. Dis. a. Prev. Med., 1914, vol. 2^o, n. 1). — J. Froes. *Hemodiagnostico nos Tropicos*. Bahia, 1913, Libreria Romualdo dos Santos). — Van Brero. *Die Nerven und Geistes-Krankh. in den Tropen* (Mense Handbuch der Tropenkr., 2^a ediz. vol. II, 1914). — Charles Havelock. *Neurasthenia etc.* (Trans. of the Soc. Trop. Med. a. Hyg., 1913, vol. 7, n. 1). — Pasquale, Petella e Rho. *Il clima di Massaua*, 1877. — U. Gabbi. *Studi sulle malattie tropicali della Libia* (Tip. Guerriera, 1912, Messina).

TRATTATI DI MEDICINA TROPICALE

e principali Monografie e Giornali consultati.

TRATTATI DI MEDICINA TROPICALE.

Patrick Manson. *Tropical diseases*. London (III^a e IV^a edizione). — C. W. Daniels. *Tropical Medicine and Hygiene*. London (3 vol.). — Castellani e Chalmers. *Manual of tropical Medicine*. London, II^a ediz. — T. W. Jackson. *Tropical Diseases*. London, 1907. — J. A. Horton. *Diseases of Tropical climates and their treatment*. London, 1870. II^a edizione. — A. Davidson. *Hygiene and diseases of warm climates*. London, 1893. — L. Rogers. *Fevers in the Tropics*. Oxford, 1910. — Daederick. *Malaria*. Saunders, London 1909. — Scheube. *H. Die Krankheiten der warmen Länder*. Jena (IV^a ediz., 1910). — Mense. *Handbuch der Tropenkrankh.* (I^a e II^a edizione, 1914). — Ruge e Werth. *Tropenkrankh. und Tropenhygiene*. Leipzig, 1912. — Daniels and Wilkinson. *Trop. Med. and Hygiene*. London, 1909 (2 vol.). — W. C. Maclean. *Diseases of trop. Climates*. London, 1887. — Kelsch e Kiener. *Traité des maladies des pays chauds*. Paris, 1889. — J. Brault. *Traité pratique des maladies des pays chauds et tropicaux*. Paris, 1900. — Jeanselme e Rist. *Précis de Pathol. exotique*. Paris, 1909. — Le Dantec. *Précis de Pathol. exotique*. Paris, 1911 (III^a ediz.). — Salanoue Ipin. *Précis de Pathol. exotique*. Paris, 1910. — Guillon. *Manuel de Thér. clinique des maladies trop.* Paris, 1909. — Grall e Clarac. *Traité*

de *Pathol. exotique*, 1910. (Sono usciti i primi quattro volumi). — **F. Rho.** *Malattie predom. nei paesi caldi e temperati*. Torino, 1897. — **Lustig.** *Manuale di Parassitologia*. 1914-15. F. Vallardi, Milano. — **Döflein.** *Handb. der Protozoenkunde*. Jena, 1911. — **Mayer e Neumann.** *Thier. Parasiten*. Lehmann. Handb. 1914.

GIORNALI:

Annali di Medicina Navale e Coloniale, Roma. — Annals of Trop. Med. and Parassitology, Liverpool. — Archiv f. Schiff's und Tropenhygiene. H. Barth. Leipzig. — Bulletin de l'Institut Pasteur, Paris et Tunis. — Bulletin de la Société de Pathol. exotique, Paris. — Bulletin of the Yellow fever Bureau, Liverpool. — Kala-azar Bulletin. Sleeping Sickness Bureau. — Tropical diseases Bulletin. Imp. Inst. London. — Journ. of the London school of Trop. Med. London. — Journ. of Tropical Medicine and Hygiene, London. — Journ. of Royal Army and Medical Corps. London. — Malaria e malattia dei paesi caldi, Roma. — Atti della Società per gli studi sulla malaria, Roma. — La propaganda antimalarica (Malariologia), Capua. — British medical Journal e Lancet, Londra. — Report of Wellcome Trop. Diseases. Laboratories (Karthoum. N. 4 volumi). — Rivista Pellagologica Italiana. Milano.

MONOGRAFIE:

Ross R. *The prevention of Malaria*. London. — **Graig.** *Malarial Fevers*. London, 1909. — **Duncan.** *Prevention of Diseases in tropical and subtropical campaigns*. — **A. Celli.** *La Malaria*, Roma. — **Gosio.** *Un triennio di lotta antimalarica*. Roma, 1908. — **Pittaluga.** *Enfermedad del sueño*. Madrid, 1910. — **Bevilaqua.** *Studi di Medicina tropicali*. Bergamo, 1914. — **Marchiafava e Bignami.** *Infezione malarica*. F. Vallardi 1906. Milano.



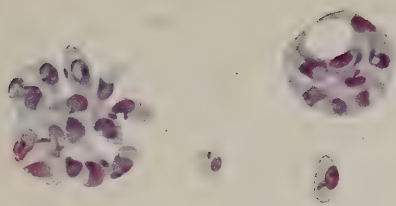
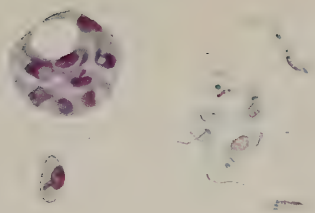
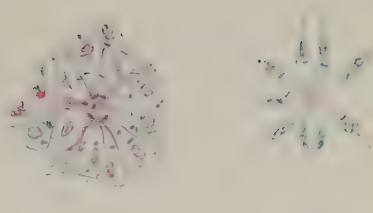
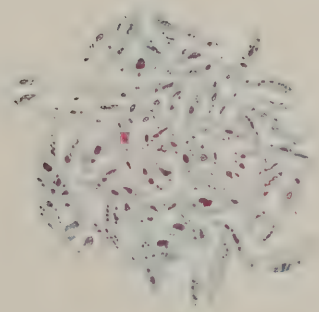
FIG. 1 - *Leishmania Donovanii* (milza)FIG. 2 - *Leishmania Donovanii* (cultura)FIG. 3 - *Leishmania Tropicum* nei tessuti ulcerati del bottone d'OrienteFIG. 4 - *Leishmania Tropicum* in cultura

FIG. 5 - Parassita della malaria tropicale

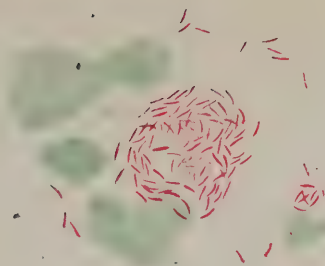


FIG. 1 - Bacillo della Lebbra

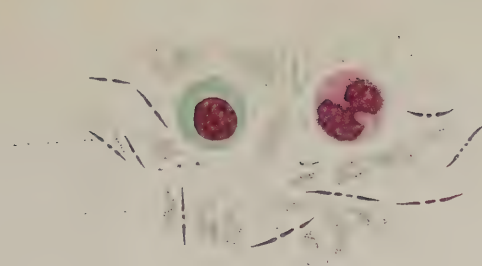


FIG. 2 - Spirilli e bacilli (ulcus tropicum)

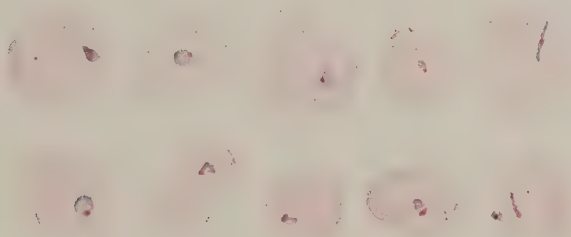


FIG. 3 - Paraplasma flavigenum (febbre gialla)

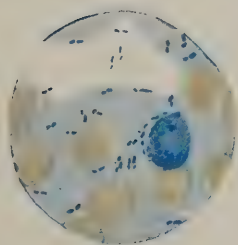


FIG. 4 - Bacillo della peste

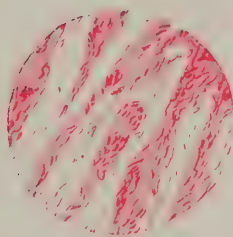


FIG. 5 - Bacillo virgola

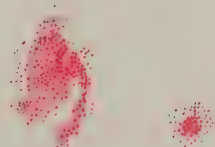


FIG. 6 - Chlamydozoï (?)

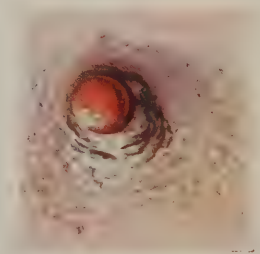
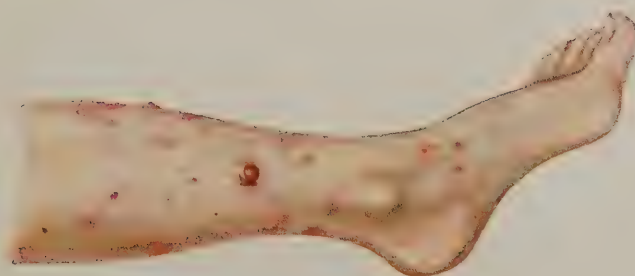


FIG. 7 - Verruga peruviana

ERRATA CORRIGE.

A pagina	5	riga 37	<i>invece</i> di (scimmia cavia)	<i>leggasi</i> scimmie e cavia?)
»	10.	»	12	»
»	21	»	2	»
»	21	»	2	»
»	31	»	37	»
»	61	»	19	»
»	65	»	8	»
»	99	»	21	»
»	129	»	33	»
»	154	»	14	»
»	168	»	10	»
»	285	»	3	»
»	279	»	26	»
»	282	»	26	»
»	298	»	21	»
»	315	»	11	»
»	322	»	27	»
»	324	»	2	»
»	327	»	22	»
»	331	»	20	»
»	340	»	6	»
			Die japan	» Das japan
			Pym'sfever	» Pym's Fever
			Hunds' Krankheit	» Hund's Krankheit
			insosteniblle	» insostenibile
			pericolo	» periodo
			fosse	» fossa
			all'uso	» l'uso
			Zambao	» Zambaco
			amebica	» bacillare
			Appendicé :	» Appendice I ^a
			Meyer	» Mayer
			acuta	» rapida
			zür	» zür
			sporgenza	» sporgenze
			Bonet	» Bonet
			promosso	» provocato
			Irpín	» Ipin
			sperimentalmeate	» sperimentalmente
			la	» le
			locodolenti	» loco dolenti

Avvertenza. — In un Manuale d' Igiene edito dal Barbéra di Firenze la definizione della « Febbre di Malta » è copiata ad *interam* da una mia monografia sull'argomento. Il proto si dimenticò di metterla fra le due virgolette colle quali si indica la « presa a prestito » della proprietà letteraria. Ugualmente vennero trascritte intere frasi in due recenti monografie di Mantella e Vigoni senza l'aggiunta delle virgolette. Ho creduto di avvertire di ciò il lettore perchè dove potrà trovare frasi identiche sappia a chi spetta la proprietà.

